

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JPCO/00255

4
日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

20.01.00

REC'D 10 MAR 2000

5700 / 255
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 9月 7日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第253624号

出願人
Applicant(s):

麒麟麦酒株式会社

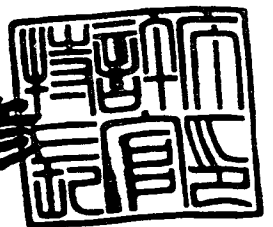
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-300964

【書類名】 特許願

【整理番号】 12139101

【提出日】 平成11年 9月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明の名称】 キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【請求項の数】 25

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

【氏名】 久 保 和 生

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

【氏名】 藤 原 康 成

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

【氏名】 磯 江 敏 幸

【特許出願人】

【識別番号】 000253503

【住所又は居所】 東京都中央区新川2丁目10番1号

【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

【代理人】

【識別番号】 100064285

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐 藤 一 雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100067079

【弁理士】

【氏名又は名称】 小 野 寺 捷 洋

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第 14858号

【出願日】 平成11年 1月22日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第 26691号

【出願日】 平成11年 2月 3日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第142493号

【出願日】 平成11年 5月21日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004444

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9815991

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

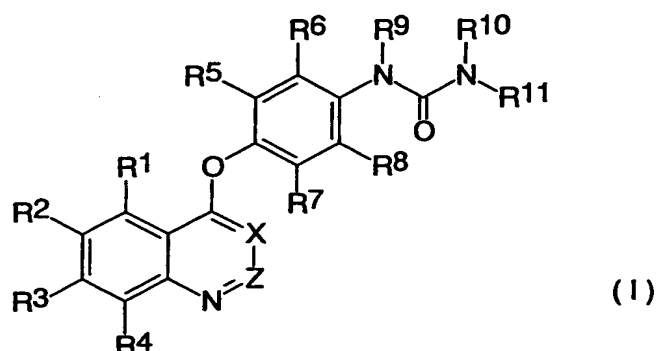
【発明の名称】 キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【化 1】



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、このC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基およびC₂₋₆アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基（このC₁₋₄アルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R¹²R¹³N-C(=O)-O-（R¹²およびR¹³は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R¹⁴-(S)_m-（R¹⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す）により置換されていてもよく、

R⁴は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 総てが水素原子を表すことはなく、

R^9 および R^{10} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよい）、または $R^{15}-$ （ CH_2 ） $n-$ （ n は0～4の整数を表し、 R^{15} は飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表わし、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す）

【請求項2】

R^1 、 R^9 および R^{10} が水素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が水素原子を表し、 R^9 および R^{10} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す、請求項1に記載の化合物。

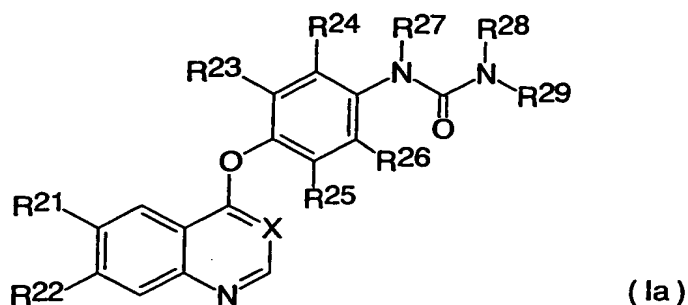
【請求項4】

XがNまたはCHを表し、ZがCHを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式(I a)の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【化 2】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} は、同一または異なってもよく、非置換 C_{1-6} アルコキシ基または基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ (R^{31} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基(この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)、基 $R^{12}R^{13}N-C(=O)-O-$ (R^{12} および R^{13} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基(このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)を表す)、または基 $R^1_4-(S)_m-$ (R^{14} は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)を表し、pは1~6の整数を表す)を表し、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} 総てが水素原子を表すことはなく、

R^{27} および R^{28} は、同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基(アミノ基は C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アル

キル基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{29} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)または $R^{32}-(CH_2)_q-$ (q は0~4の整数を表し、 R^{32} は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい)を表す)

【請求項6】

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つがハロゲン原子を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つが C_{1-4} アルキル基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項11】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のうち2つがメチル基を表し、残りの2つが水素原子を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項12】

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-4} アルキルチオ基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^{27} および R^{28} の両方が水素原子を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項 1 6】

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_n-R^{30}$ （ n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項 1 7】

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基

を表し、

R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n - R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} が水素原子を表し、

R^{28} が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n - R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31} - (CH_2)_p - O -$ を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} が水素原子を表し、

R^{28} が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項22】

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R^{23} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} および R^{25} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項23】

下記からなる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

13. $N-\{2\text{-クロロ}-4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}-N'\text{-プロピルウレア}$ 、

18. $N-\{2\text{-クロロ}-4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\}-N'\text{-(2-メトキシフェニル)ウレア}$ 、

28. $N-(5\text{-クロロ}-2\text{-ピリジル})-N'\text{-}\{4-[(6, 7\text{-ジメトキシ}$

- シ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
- 3 7. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
- 6 2. N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア、
- 1 1 1. N' - {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N-メチル-N-プロピルウレア、
- 1 1 6. N' - {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N, N-ジエチルウレア、
- 1 3 5. N- (2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (3-ピペリジノプロボキシ) -4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 4 3. N- (2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (4-ピリジルメトキシ) -4-キノリル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 4 4. N- (2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリノエトキシ) -4-キノリル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 4 5. N- [2-クロロ-4- (6-メトキシ-7- [2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ] -4-キノリルオキシ) フェニル] -N' -プロピルウレア、
- 1 4 8. N- [2-クロロ-4- (6-メトキシ-7- [2- (4-メチルピペラジノ) エトキシ] -4-キノリルオキシ) フェニル] -N' -プロピルウレア
- 1 5 3. N- [2-クロロ-4- (6-メトキシ-7- [3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロボキシ] -4-キノリルオキシ) フェニル] -N' -プロピルウレア、
- 1 6 3. N- (2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロボキシ) -4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、
- 1 6 4. N- [2-クロロ-4- (6-メトキシ-7- [3- (4-メチルピペラジノ) プロボキシ] -4-キナゾリニルオキシ) フェニル] -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、

1 6 9. N - (2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピリジルメトキシ) - 4 - キノリル] オキシフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル)
ウレア、および

1 7 0. N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リアゾール - 1 - イル) エトキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容で
きる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、
およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項 2
4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し
、更に詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム
性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体およびキナゾ
リン誘導体に関する。

【0 0 0 2】

背景技術

WO 9 7 / 1 7 3 2 9 号公報には、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体および
キナゾリン誘導体が記載されている。しかし、WO 9 7 / 1 7 3 2 9 号公報には
、本発明による化合物はもちろんのこと、細胞形態変化への影響は開示されてい
ない。

【0 0 0 3】

【発明の概要】

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群が、抗腫瘍効果を有するのみならず、細胞形態への影響が小さいことを見出した。

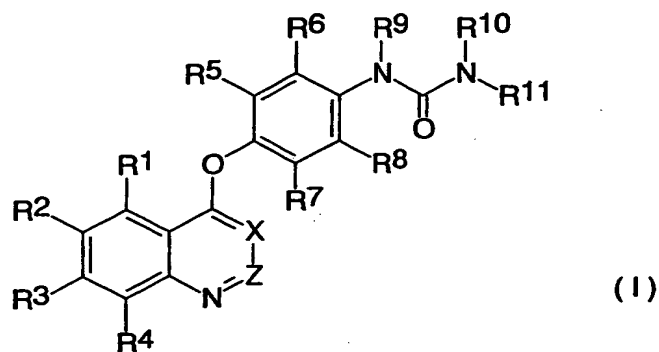
【0004】

本発明は、抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態への影響が小さい化合物の提供をその目的とする。細胞形態の巨大化作用は組織障害誘発作用とも捉えられる。

【0005】

本発明による化合物は、下記式 (I) の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

【化 3】



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{12}R^{13}N-C(=O)-O-(R^{12}$ および R^{13} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基（このアルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基 $R^{14}-S-m-(R^{14}$ は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和また

は不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基を表し、m は 0 または 1 を表す) により置換されていてもよく、

R^4 は、水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 総てが水素原子を表すことはなく、

R^9 および R^{10} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-4} アルキルカルボニル基を表し、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基 (アミノ基は C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよい)、または $R^{15}-$ (CH_2)_n - (n は 0～4 の整数を表し、 R^{15} は飽和または不飽和の 3～7 員炭素環式基または複素環式基を表わし、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の 3～7 員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい) を表す)

【0006】

本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、固形癌等の治療に有用である。

【0007】

【発明の具体的説明】

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-6} アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数 1～6、好ましくは

1～4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

【0008】

本明細書において、基または基の一部としての「C₂₋₆アルケニル」および「C₂₋₆アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数2～6、好ましくは2～4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

【0009】

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0010】

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

【0011】

C₂₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0012】

C₂₋₆アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0013】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0014】

飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環は、好ましくは、5～7員、更に好ましくは、5または6員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

【0015】

飽和または不飽和の3～7員炭素環式基の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

【0016】

飽和または不飽和の3～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の3～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基が挙げられる。

【0017】

R^{15} および R^{32} が表すことがある飽和または不飽和の複素環式基は他の飽和または不飽和の複素環と縮合して二環を形成していてもよく、この様な縮合環式基としては、ナフチル基、インダニル基、キノリル基、キナゾリニル基が挙げられる。

【0018】

R^1 は、好ましくは、水素原子を表す。

【0019】

R^2 および R^3 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。

【0020】

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、基 $R^{14}-(S)_m-$ により置換されていてもよい。

R^{14} が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表す。

m が0のとき $-(S)_m-$ は結合を表す。

【0021】

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる置換された C_{1-6} アルコキシ基は、好ましくは、基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-(R^{31}$ は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-4} アルキル基（この C_{1-4} アルキル基は水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{12}R^{13}N-C(=O)-O-(R^{12}$ および R^{13} は式（I）で定義された内容と同義である）、または基 $R^{14}-(S)_m-(R^{14}$ は式（I）で定義された内容と同義である）を表し、 p は1～6、好ましくは1～4、の整数を表す）を表す。

【0022】

式（I）の化合物の好ましい群としては、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が非置換 C_{1-4} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表す化合物、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 が置換された C_{1-4} アルコキシ基（好ましくは基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ ）を表し、 R^3 が非置換 C_{1-4} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表す化合物、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 が非置換 C_{1-4} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表し、 R^3 が置換された C_{1-4} アルコキシ基（好ましくは基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ ）を表す化合物、
が挙げられる。

【0023】

式（I）の化合物の好ましい群としては、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の少なくとも1つがハロゲン原子（好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の少なくとも1つが C_{1-4} アルキル基を表す化合物、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち2つがメチル基を表し、残りの2つが水素原子を表す化合物、

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の少なくとも1つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-4} アルキルチオ基を表す化合物、

R^5 、 R^7 および R^8 が水素原子を表し、 R^6 がハロゲン原子（更に好ましくは塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^5 および R^6 が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表し、 R^7 および R^8 が水素原子を表す化合物、

R^5 および R^8 が水素原子を表し、 R^6 および R^7 が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表す化合物、

R^5 、 R^7 および R^8 が水素原子を表し、 R^6 が C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す化合物、
が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

R^9 および R^{10} において、置換基としての飽和または不飽和の 3 ～ 7 員炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基を表す。

【 0 0 2 5 】

R^9 および R^{10} は、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシメチル基、ホルミル基、アセチル基、ベンジル基、またはフェネチル基を表す。

【 0 0 2 6 】

式 (I) の化合物の好ましい群としては、

R^1 、 R^9 および R^{10} が水素原子を表す化合物、および

R^1 が水素原子を表し、 R^9 および R^{10} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す化合物
が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

R^{11} が表すことができる基 $R^{15} - (CH_2)_n -$ において、 n は好ましくは 0 ～ 2 の整数、更に好ましくは、0 または 1 を表す。 R^{15} の好ましい例としては、置換されていてもよい飽和または不飽和の 6 員炭素環式基（更に好ましくは、フェニル基）および置換されていてもよい飽和または不飽和の窒素原子および／または酸素原子を含む 6 員複素環式基（更に好ましくは、ピリジル基）が挙げられ

る。

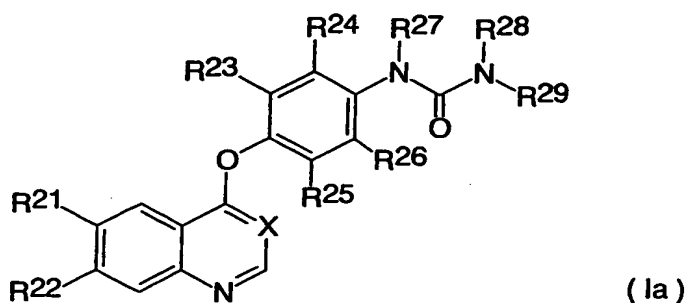
【0028】

式(I)の化合物の好ましい群としては、XがNまたはCHを表し、ZがCHを表す化合物が挙げられる。

【0029】

式(I)の化合物の好ましい群としては、更に、式(Ia)の化合物が挙げられる。

【化4】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R²¹およびR²²は、同一または異なってもよく、非置換C₁₋₆アルコキシ基または基R³¹-(CH₂)_p-O-(R³¹およびpは前記で定義された内容と同義である)を表し、

R²³、R²⁴、R²⁵およびR²⁶は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、R²³、R²⁴、R²⁵およびR²⁶総てが水素原子を表すことはなく、

R²⁷およびR²⁸は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₁₋₄アルキルカルボニル基を表し、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基（アミノ基はC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3~7員炭素

環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R^{29} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基（ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $R^{32}-(CH_2)_q-$ （ q は0～4の整数を表し、 R^{32} は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す）

【0030】

R^{21} および R^{22} は、いずれも非置換 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表すことができる。

R^{21} および R^{22} は、いずれか一方が非置換 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表すことができる。

【0031】

式(I a)の化合物の好ましい群としては、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つがハロゲン原子（好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つが C_{1-4} アルキル基を表す化合物、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のうち2つがメチル基を表し、残りの2つが水素原子を表す化合物、

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の少なくとも1つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-4} アルキルチオ基を表す化合物、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} がハロゲン原子（更に好ましくは塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^{23} および R^{24} が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表し、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表す化合物、

R^{23} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} および R^{25} が C_{1-4} アルキル基（更に

好ましくはメチル基)を表す化合物、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、 R^{24} が C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す化合物、
が挙げられる。

【0032】

式(I a)の化合物の好ましい群としては、 R^{27} および R^{28} が水素原子を表す化合物が挙げられる。

【0033】

式(I a)の化合物の好ましい群としては、また、 R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す化合物が挙げられる。

【0034】

R^{29} が表すことができる $R^{32}-(CH_2)_q-$ において、 q は好ましくは0~2の整数、更に好ましくは、0または1を表す。 R^{32} の好ましい例としては、置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい飽和または不飽和の窒素原子および/または酸素原子を含む6員複素環式基(更に好ましくは、ピリジル基)が挙げられる。 R^{30} が表すことがある飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、他の飽和または不飽和の6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい。

【0035】

式(I a)の化合物の好ましい群としては、

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)または $-(CH_2)$

$n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、

R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} が水素原子を表し、

R^{28} が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31} - (CH_2)_p - O -$ を表し、
 R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、
 R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、
 R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、
 R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n - R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31} - (CH_2)_p - O -$ を表し、
 R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、
 R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、
 R^{27} および R^{28} のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、
 R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n - R^{30}$ (n は 0 または 1 の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

X が CH または N を表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31} - (CH_2)_p - O -$ を表し、
 R^{23} 、 R^{25} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} が水素原子を表し、

R^{28} が水素原子以外の基を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物、

X がCHまたはNを表し、

R^{21} および R^{22} のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R^{31}-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R^{23} および R^{26} が水素原子を表し、

R^{24} および R^{25} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^{27} および R^{28} が水素原子を表し、

R^{29} が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_n-R^{30}$ (n は0または1の整数を表し、 R^{30} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す) を表す化合物が挙げられる。

【0036】

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる。
番号は実施例番号を示す。

1. $N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-\{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル\}$ ウレア、

2. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - フルオロエチル) ウレア、
3. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - ピリジルメチル) ウレア、
4. N - アリル - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア、
5. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - プロピルウレア、
6. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (4 - フルオロブチル) ウレア、
7. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - プロピニル) ウレア、
8. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - エチルウレア、
9. N - ブチル - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア、
10. N - (s e c - ブチル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア、
11. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - イソブチルウレア、
12. N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (1 , 2 - ジメチルプロピル) ウレア、
13. N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - プロピルウレア、
14. N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ウレア、
15. N - (5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N' - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } ウレア、
16. N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ]

-] フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア、
17. N - (5-ブロモ-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、
18. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
19. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
20. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
21. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
22. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
23. N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (1-ナフチル) ウレア、
24. N - (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
25. N - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
26. N - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
27. N - (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
28. N - (5-クロロ-2-ピリジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
29. N - (5-ブロモ-2-ピリジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
30. N - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-

- ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
- 3 1. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
- 3 2. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア、
- 3 3. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-ピリジル) ウレア、
- 3 4. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア、
- 3 5. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア、
- 3 6. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、
- 3 7. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
- 3 8. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - プロピルウレア、
- 3 9. N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア、
- 4 0. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア、
- 4 1. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア、
- 4 2. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
- 4 3. N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
- 4 4. N- (5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

45. N-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフエニル} ウレア、
46. N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフエニル}-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、
47. N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル}-N'-プロピルウレア、
48. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} ウレア、
49. N-{3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、
50. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-{ [6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) ウレア、
51. N-(2-クロロ-4-{ [6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、
52. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{ [6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ} -2, 5-ジメチルフエニル) ウレア、
53. N-(4-{ [6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ} -2, 5-ジメチルフエニル)-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア、
54. N-(2-クロロ-4-{ [6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、
55. N-(2-クロロ-4-{ [6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル)-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア、

56. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)ウレア、

57. N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

58. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)ウレア、

59. N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

60. N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

61. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

62. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

63. N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-エチルウレア、

64. N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

65. N-ブチル-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル)ウレア、

66. N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-ペンチルウレア、

67. N-(sec-ブチル)-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル)ウレア、

68. N-アリル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
69. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア、
70. N- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
71. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア、
72. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
73. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
74. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
75. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
76. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - エチルウレア、
77. N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
78. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - ペンチルウレア、
79. N- (sec-ブチル) -N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
80. N-アリル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア、
81. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア、
82. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オ

- キシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロベンジル) ウレア、
83. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア、
85. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
86. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
87. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア、
88. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - プロピルウレア、
89. N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、
90. N- (sec-ブチル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、
91. N-アリル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、
92. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア、
93. N- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、
94. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、
95. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア、
96. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
97. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} -N' - プロピルウレア、

98. N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア、
99. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア、
100. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
101. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
102. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} -N' - プロピルウレア、
103. N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} ウレア、
104. N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} ウレア、
105. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
106. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア、
107. N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-ニトロフェニル} -N' - プロピルウレア、
108. N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-ニトロフェニル} ウレア、
109. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-メトキシメチル-N' - プロピルウレア、
110. N-アセチル-N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - プロピルウレア、
111. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-メチル-N-プロピルウレア、
112. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル

-) オキシ] フェニル} -N-エチル-N-プロピルウレア、
- 1 1 3. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル
) オキシ] フェニル} -N, N-ジプロピルウレア、
- 1 1 4. N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-
 キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N-メチルウレア、
- 1 1 5. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル
) オキシ] フェニル} -N- (4-クロロフェニル) -N-メチルウレア、
- 1 1 6. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル
) オキシ] フェニル} -N, N-ジエチルウレア、
- 1 1 7. N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)
 オキシ] フェニル} -N' -メチルウレア、
- 1 1 8. N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル
) オキシ] フェニル} -N, N-ジメチルウレア、
- 1 1 9. N- (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボ
 キシ)-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 2 0. N- (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキ
 シ)-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 2 1. N- (2-クロロ-4-[7-(3-ヒドロキシプロボキシ)-6-メ
 トキシ-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 2 2. N- (2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メト
 キシ-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 2 3. N- (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ
) -4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア、
- 1 2 4. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[(5-モルホリノペン
 チル) オキシ] -4-キナゾリニルオキシ) フェニル] -N' -プロピルウレア
 、
- 1 2 5. N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[5-(1H-1, 2, 3
 -トリアゾール-1-イル) ペンチル] オキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェ
 ニル-N' -プロピルウレア、

- 1 2 6. N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) - N, N-ジエチルウレア、
- 1 2 7. N - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) - N' - プロピルウレア、
- 1 2 8. N - [2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル] - N' - プロピルウレア、
- 1 2 9. N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル - N' - プロピルウレア、
- 1 3 0. N - [2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロボキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル] - N' - プロピルウレア、
- 1 3 1. N' - [2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル] - N, N-ジエチルウレア、
- 1 3 2. 3-[4-(3-クロロ-4-[(ジエチルアミノ) カルボニル] アミノフェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシプロピル-N, N-ジエチルカーバメイト、
- 1 3 3. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-ピリジルチオ)プロボキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル] - N' - プロピルウレア、
- 1 3 4. N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-3-[(1-メチル-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) チオ]プロボキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル - N' - プロピルウレア、
- 1 3 5. N - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロボキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) - N' - プロピルウレア、
- 1 3 6. N - [2-クロロ-4 ({7-メトキシ-6-[2-(4-メチルピペラジノ) エトキシ] -4-キナゾリニル} オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

137. N-[2-クロロ-4-({7-メトキシ-6-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

138. N-(2-クロロ-4-[7-メトキシ-6-(2-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

139. N-(2-クロロ-4-[7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

140. N-2-クロロ-4-[(6-3-(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ)プロポキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア、

141. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

142. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

143. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

144. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

145. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

146. N-[2-クロロ-4-(7-[2-(1H-1-イミダゾリル)エトキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

147. N-(2-クロロ-4-[7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

148. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

、

149. N-(2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メト

キシ-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

150. N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア、

151. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、

152. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

153. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

154. N-[2-クロロ-4-(7-[3-(1H-1-イミダゾリル)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

155. N-{2-クロロ-4-[(7-2-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

156. N-2-クロロ-4-[(7-3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア、

157. N-2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア、

158. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

159. N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンチル]オキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア、

1 6 0. N-[2-クロロ-4-(7-[4-(1H-1-イミダゾリル)ブトキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

1 6 1. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 2. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 3. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 4. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロボキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 5. N-(2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロボキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 6. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 7. N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 8. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

1 6 9. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

170. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、
171. N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、
172. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)ウレア、
173. N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、
174. N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア、
175. N-エチル-N'-(4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ-2, 5-ジメチルフェニル)ウレア、
176. N-[4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-プロピルウレア、
177. N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)-2, 5-ジメチルフェニル]ウレア、
178. N'-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N, N-ジメチルウレア、
179. N'-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N, N-ジメチルウレア、
180. N'-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N, N-ジメチルウレア、
181. メチル 2-[4-(3-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノフェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシアセタート、
182. N'-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピ

ペラジノ) プロボキシ]-4-キナゾリニルオキシ) フェニル]-N、N-ジメチルウレア、および

1 8 3. N' - 2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]プロボキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル-N、N-ジメチルウレア。

【0 0 3 7】

本発明による化合物の特に好ましい例としては、また、下記の化合物が挙げられる。

N - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメチル-4-キナゾリル) オキシ]フェニル} - N' - イソブチルウレア、

N - (4 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6-メトキシ-4-キナゾリル] オキシ} - 2-クロロフェニル) - N' - プロピルウレア、

N - (4 - {[6 - (ベンジルオキシ) - 7-メトキシ-4-キナゾリル] オキシ} - 2-クロロフェニル) - N' - プロピルウレア、

N - (2-クロロ-4 - {[7-メトキシ-6 - (3-モルホリノプロボキシ) - 4-キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - プロピルウレア、

N - [2-クロロ-4 - ({6-メトキシ-7-[2 - (1 H-1-イミダゾリル) エトキシ]-4-キナゾリル} オキシ)フェニル] - N' - エチルウレア、

N - [2-クロロ-4 - ({6-メトキシ-7-[2 - (1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリル} オキシ)フェニル] - N' - エチルウレア、

N - [2-クロロ-4 - ({6-メトキシ-7-[3 - (1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロボキシ]-4-キナゾリル} オキシ)フェニル] - N' - エチルウレア、

N - [2-クロロ-4 - ({6-メトキシ-7-[2 - (4-メチルピペラジノ) エトキシ]-4-キナゾリル} オキシ)フェニル] - N' - エチルウレア、

N - (2-クロロ-4 - {[6-メトキシ-7 - (2-モルホリノエトキシ) - 4-キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - エチルウレア、

N - (2-クロロ-4 - {[6-メトキシ-7 - (3-モルホリノプロボキシ

) - 4 - キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - エチルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - エチルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1 - イミダゾリル) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロボキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 4 - キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - プロピルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1 - イミダゾリル) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - ブチルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - ブチルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロボキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - ブチルウレア、

N - [2 - クロロ - 4 - ({ 6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジノ) エトキシ] - 4 - キナゾリル} オキシ) フェニル] - N' - ブチルウレア、

N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - ブチルウレア、

N - (2 - クロロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 4 - キナゾリル] オキシ} フェニル) - N' - ブチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キナゾリル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、および

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キノリル} オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア。

【0038】

本発明による化合物の一層好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

13. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア、

18. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(2-メトキシフェニル) ウレア、

28. N-(5-クロロ-2-ピリジル) -N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル) ウレア、

37. N-(2, 4-ジフルオロフェニル) -N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル) ウレア、

62. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア、

111. N'-(2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル) -N-メチル-N-プロピルウレア、

116. N'-(2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル) -N, N-ジエチルウレア、

135. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N'-プロピルウレア、

143. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル] オキシフェニル) -N'-プロピルウレア、

144. N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシフェニル) -N'-プロピルウレア、

145. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

1 4 8. N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジノ) エトキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア

1 5 3. N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア、

1 6 3. N - (2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 4 - キナゾリニル] オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、

1 6 4. N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジノ) プロポキシ] - 4 - キナゾリニルオキシ) フェニル] - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、

1 6 9. N - (2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピリジルメトキシ) - 4 - キノリル] オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレアおよび

1 7 0. N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア。

【 0 0 3 9 】

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としてはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

本発明による化合物は、また、溶媒和物（例えば、水和物）とすることができる。

【 0 0 4 1 】

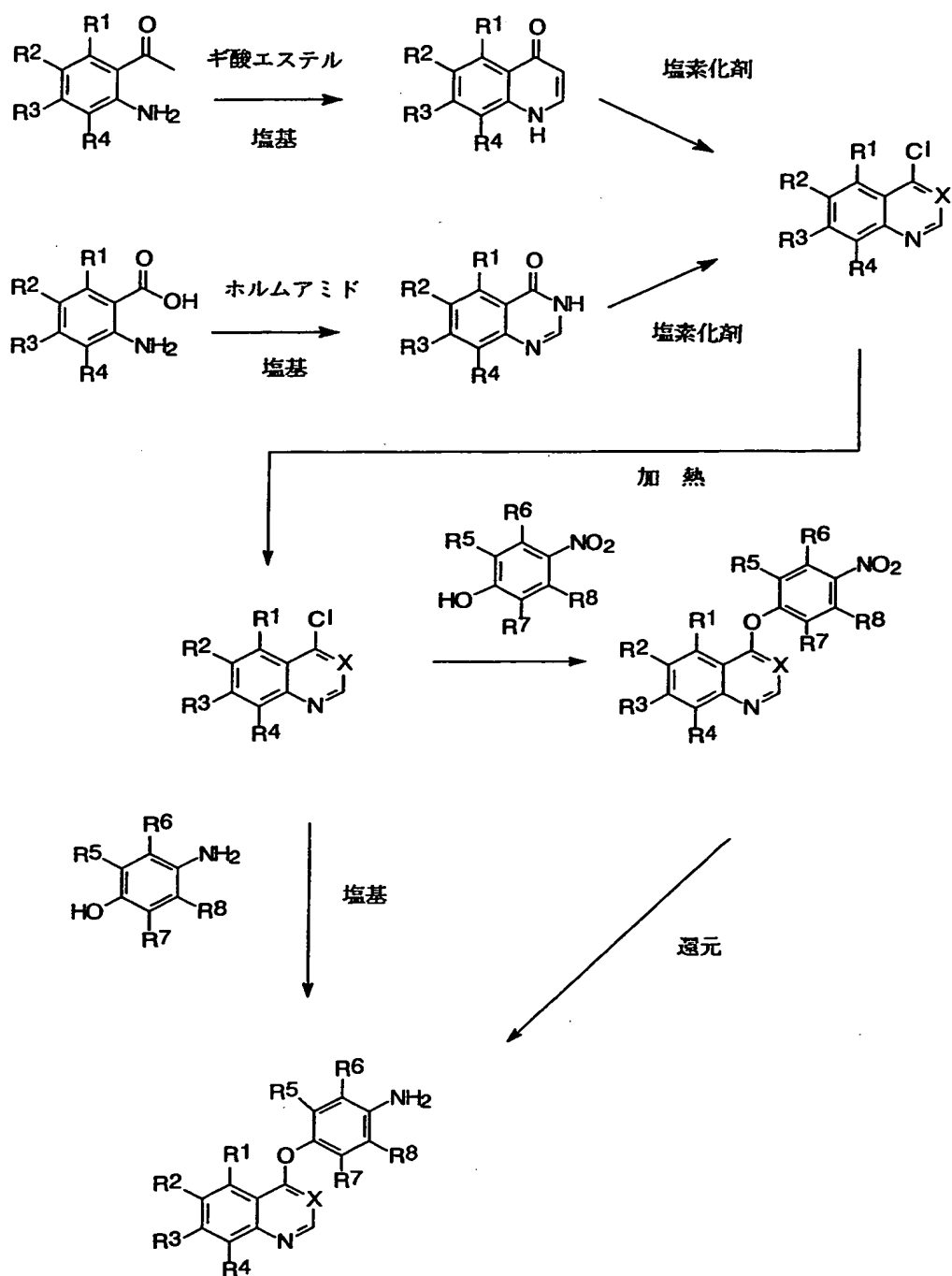
化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム 1 およびスキーム 2 にしたがって製造できる。

【 0 0 4 2 】

スキーム 1

【化 5】



本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体は、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955)、Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)またはW098/47873に

記載されるような慣用手段によって合成することができる。また、4-クロロキノリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946)に記載されるような慣用手段によって合成することができる。

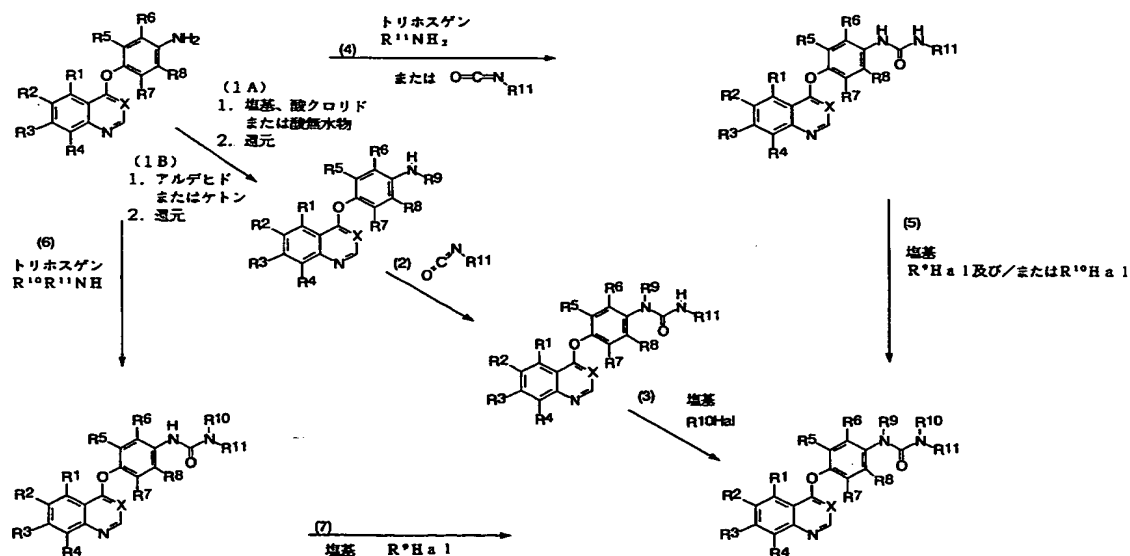
【0043】

次に適当な溶媒中または無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を得られる。

【0044】

スキーム2

【化6】



得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン

ン誘導体を塩基の存在下、酸クロリドあるいは酸無水物と反応させ、次いで、水素化リチウムアルミニウム等により還元することにより、 R^9 に置換基を導入することができる（工程 1 A）。

【0045】

あるいは、得られた 4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をアルデヒドあるいはケトンと反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム等により還元することにより、 R^9 に置換基を導入することもできる（工程 1 B）。

【0046】

R^9 に置換基が導入された誘導体を、公知の方法にしたがってイソシアナート誘導体（ $O=C=N-R^{11}$ ）と作用させ（工程 2）、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下適当なアルキル化剤（ $R^{10}Ha1$ ）を作用させる（工程 3）ことにより式（I）の化合物を製造できる。

【0047】

R^9 および R^{10} は、また、 R^9 および／または R^{10} が水素原子であるウレア誘導体に塩基（例えば、水素化ナトリウム）存在下、適当なアルキル化剤（ R^9Ha1 、 $R^{10}Ha1$ ）を作用させることによっても導入できる（工程 5 および 7）。

【0048】

R^9 および／または R^{10} が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム 1 において得られた 4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従ってイソシアナート誘導体を作用させるか、あるいは塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下トリホスゲン添加後に適当なアルキルアミン（ $R^{11}NH_2$ 、 $R^{10}R^{11}NH$ ）を反応させることにより製造できる（工程 4 および 6）。

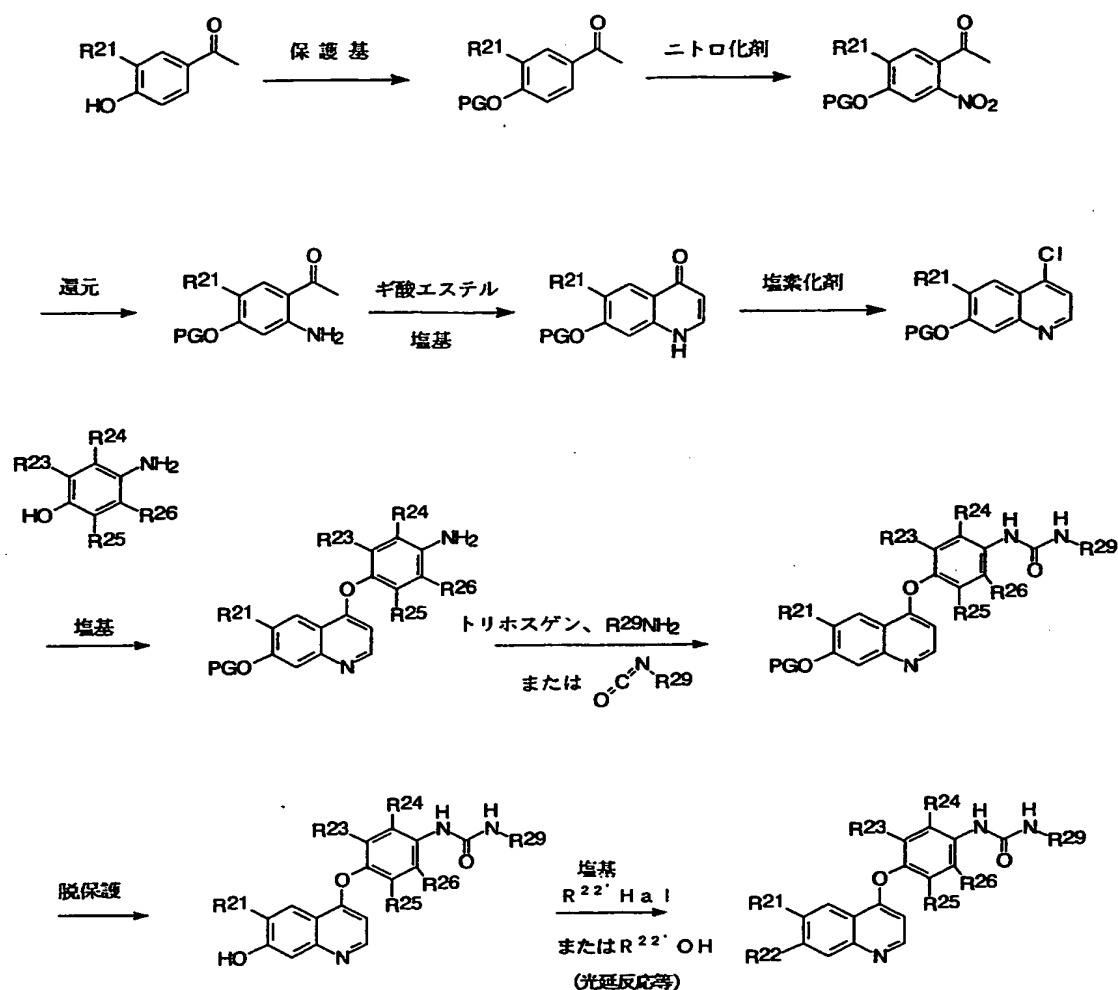
【0049】

キノリン環の 7 位に特定の置換基を有する誘導体は、例えば、スキーム 3 に従って製造できる。

【0050】

スキーム 3

【化 7】



誘導体を得ることができる。

【 0 0 5 3 】

得られた誘導体に公知の方法に従いイソシアナート誘導体 ($O=C=N-R^{29}$) を作用させるか、あるいはトリホスゲン処理後に芳香族アミンまたはアルキルアミン ($R^{29}NH_2$) を作用させることによりウレア部分を合成できる。

【 0 0 5 4 】

次いで、キノリン環上の 7 位の水酸基の保護基 (PG) を除去し、塩基の存在下ハロゲン化アルキル ($R^{22'} Hal$ 、 $R^{22'}$ は R^{22} がアルコキシ基であるときのアルキル部分を表す) を作用させることにより、あるいはアルコール誘導体 ($R^{22'} OH$) を公知の方法 (例えば、光延反応) により作用させることにより、キノリン環の 7 位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

【 0 0 5 5 】

置換反応に用いるハロゲン化アルキルは市販されているか、あるいは J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 736 等に記載の方法に従って製造できる。

【 0 0 5 6 】

置換反応に用いるアルコール誘導体は市販されているか、あるいは J. Antibiot. (1993), 46(1), 177、Ann. Pharm. Fr. 1977, 35, 503 等に記載の方法に従って製造できる。

【 0 0 5 7 】

キノリン環の 6 位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として 3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用い、スキーム 3 に従って製造できる。

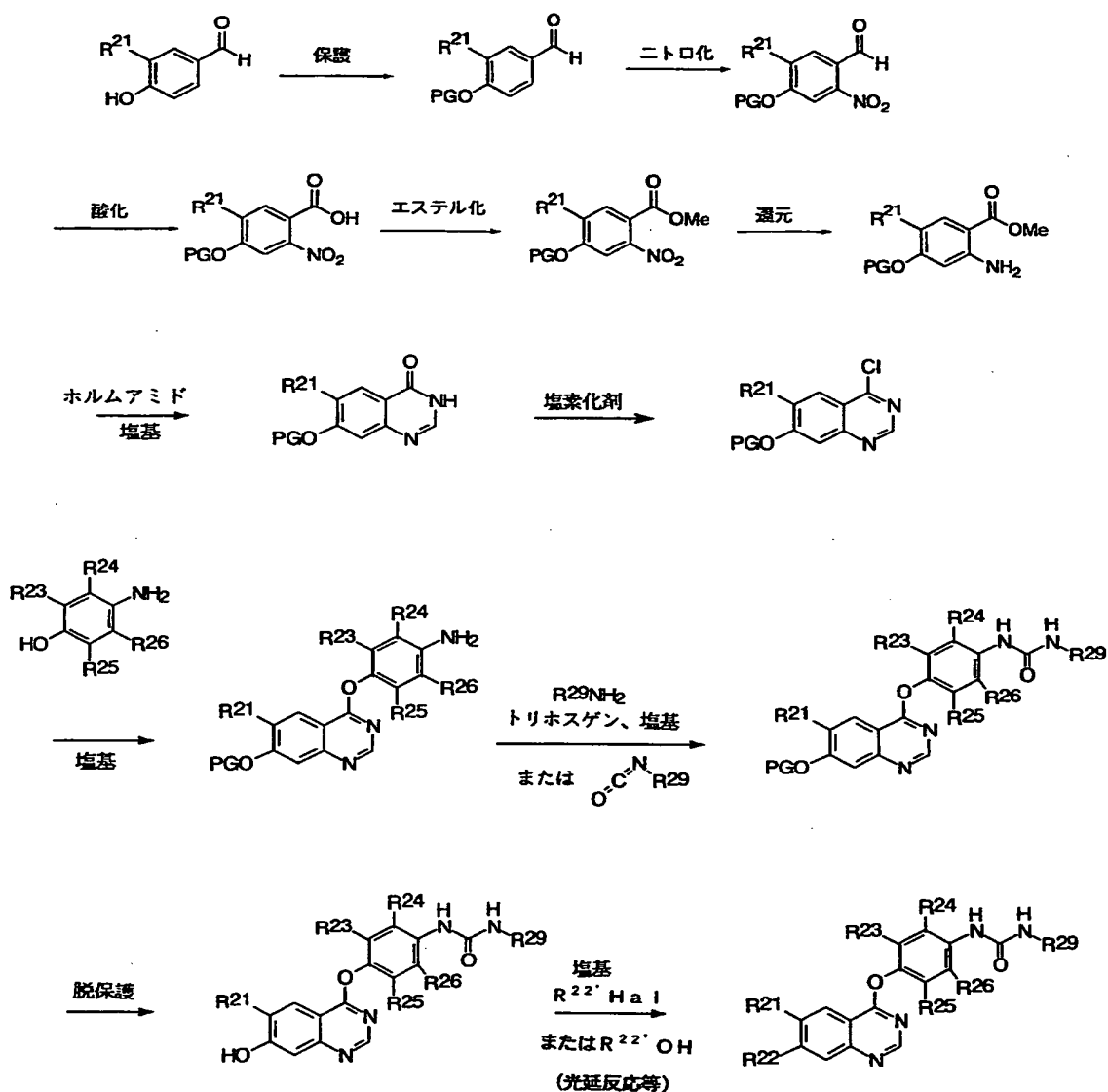
【 0 0 5 8 】

キナゾリン環の 7 位に特定の置換基を有する誘導体は、スキーム 4 に従って製造できる。

【 0 0 5 9 】

スキーム 4

【化 8】



2-アミノ-安息香酸エステル誘導体は、J.Med.Chem.1977,20,146等に記載の方法に従って合成した2-ニトロ-安息香酸誘導体を塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、例えばジメチル硫酸によりエステル化した後、ニトロ基を例えば鉄／酢酸により還元することにより製造できる。

【0060】

次に得られた化合物を塩基の存在下ホルムアミドと作用させることにより4-キナゾロン環を形成させ、次いで塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）を作用させることにより4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。

【0061】

アミノフェノール誘導体に対し塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、得られた4-クロロキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体を得ることができる。

【0062】

公知の方法に従い得られた誘導体にイソシアナート誘導体（ $O=C=N-R^{29}$ ）を作用させるか、あるいはトリホスゲン処理後に芳香族アミンまたはアルキルアミン（ $R^{29}NH_2$ ）を作用させることによりウレア部分を合成できる。

【0063】

次いで、キナゾリン環上の7位の水酸基の保護基（PG）を除去し、塩基の存在下ハロゲン化アルキル（ $R^{22'}Hal$ 、 $R^{22'}$ は R^{22} がアルコキシ基であるときのアルキル部分を表す）を作用させることにより、あるいはアルコール誘導体（ $R^{22'}OH$ ）を公知の方法（例えば、光延反応）により作用させることにより、キナゾリン環の7位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

【0064】

置換反応に用いるハロゲン化アルキルおよびアルコール誘導体は市販されているか、あるいはスキーム3の説明に記載の文献に従って製造できる。

【0065】

キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3-ヒドロキシベンズアルデヒド誘導体を用い、スキーム4に従って製造できる。

【0066】

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する（薬理試験例3参照）。

【0067】

本発明による化合物は、また、インビトロにおいて血管内皮細胞をVEGF（Vascular endothelial growth factor）で刺激したときに起こるMAPK（mitogen-activated protein kinase）の活性化を阻害する（薬理試験例1参照）。血管内皮細胞をVEGFで刺激すると受容体下流のシグナル伝達系によりMAPK

が活性化され、リン酸化されたMAPKの上昇が認められる (Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451(1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている (Mernies, J. et al., Cell Growth & Differ., 83-10(1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25(1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

【0068】

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移と深く結びついている (Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31(1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65(1996))。従って、本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【0069】

本発明による化合物は、細胞形態へ与える影響が小さい (薬理試験例2参照)。従って、本発明による化合物は、生体に投与した場合、安全性に非常に優れている。

【0070】

本発明のもう一つの面によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【0071】

本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口 (例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与) のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

【 0 0 7 2 】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、坐剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【 0 0 7 4 】

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

【 0 0 7 5 】

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

【 0 0 7 6 】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

【 0 0 7 7 】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1～100mg/kg、好ましくは1～50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【 0 0 7 8 】

【実施例】

以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0079】

製造例 1 : 2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
アニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.72 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (1.61 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を0.89 g、収率60%で得た。

【0080】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0081】

製造例 2 : 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジ
メチルアニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.72 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 3-ジメチルフェノール塩酸塩 (1.55 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して

得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を 0.94 g、収率 65% で得た。

【0082】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.25 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0083】

製造例 3 : 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.36 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール (1.23 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

【0084】

製造例 4 : 3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.36 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール (1.59 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグ

ラフィーにより精製し、表題の化合物を 0.35 g、収率 22% で得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.84 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0086】

製造例 5 : 4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロアニリン

ジメチルスルホキシド (15 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.54 g) を加え、70℃ で 30 分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-ニトロフェノール (2.07 g) を加え室温で 10 分攪拌した。次に 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (1.50 g) を加え 100℃ で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 0.53 g、収率 23% で得た。

【0087】

製造例 6 : 1-[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル]-1-エタノン

1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-エタノン (20 g)、炭酸カリウム (18.3 g)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (4.45 g)、ベンジルブロミド (17.3 ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) に溶解し 100℃ で 1 時間反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ、発煙硝酸 (12.47 ml) を酢酸 (120 ml) に溶解し、室温で 2 時間反応した。0℃ にて水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にした後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エタノール (

1160 ml)、水(120 ml)に熱をかけて溶解し、塩化アンモニウム(19.2 g)、亜鉛(101.7 g)を加え、加熱還流を3時間した。セライト濾過し、クロロホルム/メタノール(3/1)で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、得られた残さを水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/酢酸エチル(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を24.95 g、収率77%(3ステップ)で得た。

【0088】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.15-7.62 (m, 7H)

【0089】

製造例7: 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン

1-[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル]-1-エタノン(24.95 g)をテトラヒドロフラン(450 ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(24.87 g)を加え室温で1時間攪拌後、ギ酸エチルエステル(37.07 ml)を加え室温で2時間攪拌後、水(150 ml)を加え1晩攪拌した。0℃にて濃硫酸を加えpH4にし、水を加えクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を17.16 g、収率66%で得た。

【0090】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.97 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.78 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 11.50-11.75 (br, 1H)

【0091】

製造例 8 : 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン

7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン (17.16 g) にオキシ塩化リン (14.19 ml) を加え、加熱還流を 1 時間した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さをクロロホルムに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.82 g、収率 21% で得た。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.30-7.55 (m, 8H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

【0093】

製造例 9 : 4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (25 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 1.17 g) を加え、60℃で 30 分攪拌後室温にした。次に 4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール (4.00 g) を加え室温で 10 分攪拌後、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (4.36 g) を加えた。22 時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を 3.04 g、収率 52% で得た。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.39 (d, J

= 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 401 ($M^+ + 1$)

【0095】

製造例 10 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (200 μ l) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 368 mg、収率 88% で得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.76-6.93 (m, 3H), 6.70 (s, 3H), 7.30-7.54 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0097】

製造例 11 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (0.24 ml) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 365 mg、収率 89% で得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 3H), 6.29 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.86-7.06 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.43 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

【0099】

製造例12 : 4- { [7-(ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} -2-クロロアニリン

ジメチルスルホキシド (3.6ml) に水素化ナトリウム (60w%, 320mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (720mg) を加え室温で10分攪拌後、7-(ベンジルオキシ) -4-クロロ-6-メトキシキノリン (600mg) を加えた。105℃で22時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を533mg、収率66%で得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.42 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 497 (M^++1)

【0101】

製造例13 : N-(4- { [7-(ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノ

リル] オキシ} - 2-クロロフェニル) - N' - (2, 4-ジフルオロフェニル)
) ウレア

4 - { [7- (ベンジルオキシ) - 6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} - 2-クロロアニリン (260 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (198 mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を337 mg、収率94%で得た。

【0102】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 562, 564 ($M^+ + 1$)

【0103】

製造例 14 : N - { 2-クロロ-4 - [(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル } - N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - { [7- (ベンジルオキシ) - 6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} - 2-クロロフェニル) - N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (215 mg) を、ジメチルホルムアミド (11 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (215 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) を加え、セライト濾過した。溶媒を減圧下留去し、表題の化合物を174 mg、収率96%で得た。

【0104】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.95 (s

, 1H), 7.98-8.13 (m, 1H), 8.23 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 472 (M⁺+1)

【0105】

製造例 15: 4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (6 ml) に水素化ナトリウム (60 wt%, 0.32 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、4-アミノ-2, 3-ジメチルフェノール (1.10 g) を加え室温で 10 分間攪拌した。次に 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (1.20 g) を加え 110℃ で 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (6/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 0.78 g、収率 49% で得た。

【0106】

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.12 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 7H), 8.31 (d, J=5.3 Hz, 1H)

【0107】

製造例 16: N-(4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン (260 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (121 mg) を加えて室温で一晩反応した。メタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られ

た残さを、メタノール洗浄、濾取し、表題の化合物を 219 mg、収率 61% で得た。

【0108】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.99 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.25-7.63 (m, 9H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 2H), 8.79 (s, 1H)

【0109】

製造例 17: 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン

クロロベンゼン (3 ml) に 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (300 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (785 mg) を溶解し、130℃で5時間攪拌した。反応液にクロロホルム、水酸化ナトリウム水溶液を加え1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 197 mg、収率 47% で得た。

【0110】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.83 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 9H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0111】

製造例 18: 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニキシ)-6-メトキシ-7-キノリノール

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン (190 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg) を加え

、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール（20／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率56%で得た。

【0112】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.87 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.29 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 10.03 (s, 1H)

【0113】

製造例 19 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{2-フルオロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェニキシ)-6-メトキシ-7-キノリノール(70mg)をクロロホルム(1.5ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート(43mg)を加えて室温で3時間反応した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール(20／1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

【0114】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.97-9.03 (m, 2H), 10.10 (s, 1H)

【0115】

製造例 20 : 4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン(100mg)

、チオアニソール (300 μ l)、メタンスルホン酸 (25 μ l) をトリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) に溶解し 30 分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にし、ヘキサンを加え懸濁液とした。結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を 53 mg、収率 75% で得た。

【0116】

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.37 (br, 1H)

【0117】

製造例 21 : 4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール (50 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、ヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム (9 mg)、2-ブプロモエチルメチルエーテル (40 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン/ジクロロメタン (6/2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 47 mg、収率 74% で得た。

【0118】

^1H -NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) : δ 3.49 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 7.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

【0119】

製造例 22 : 2-クロロ-4-{ [(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ} アニリン

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg

）を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩（343mg）を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド（2ml）に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-（2-メトキシエトキシ）キノリン（254mg）を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（7／3）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

【0120】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.49 (s, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.43 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

【0121】

製造例 23 : 2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ〕アニリン

ジメチルスルホキシド（40ml）に水素化ナトリウム（60w%、5.80g）を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩（13.05g）を加え室温で10分攪拌後、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) などに記載されるような慣用手段によって合成したクロロキナゾリン誘導体である、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン（8.14g）を加えた。110℃で30分攪拌した後、反応液に水を加えクロロホルム抽出した。次いで、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を9.13g、収率76%で得た。

【0122】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.05-4.08 (m, 8H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 332 (M^++1)

【0123】

製造例 24 : N-ベンジル-N-(2, 4-ジフルオロフェニル) アミン

2, 4-ジフルオロアニリン (2.37 ml)、ベンズアルデヒド (2.36 ml) を溶解したメタノール (46 ml) に硫酸マグネシウム (5.59 g) と少量の酢酸を加え、室温で45分間攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (2.64 g) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン (30/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.04 g、収率60%で得た。

【0124】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.34 (s, 2H), 6.56-6.82 (m, 3H), 7.25-7.38 (m, 5H)

【0125】

製造例 25 : メチル 4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

市販のメチルバニレート (50 g)、炭酸カリウム (76 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、臭化ベンジル (33 ml) を10分かけて滴下し、室温で一晩攪拌した。水を200 ml 加え、酢酸エチルで抽出後、さらに有機相に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機相に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残査を真空ポンプで乾燥すると白色の固体を68 g得た。続いて、氷冷下で酢酸100 ml および硝酸200 ml を加え、8時間攪拌後に水を加えた。得られた固体

をろ取し、水で十分洗浄し真空ポンプで乾燥させ表題の化合物を 74 g 得た。収率 93 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.51 (s, 1H)

【0126】

製造例 26 : 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリノン

室温下でメチル 4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (15.0 g) を酢酸 (200 ml) に溶解後、鉄 (粉末) (13.2 g) を加え、90度まで昇温し1時間攪拌した。得られた灰色の固体をセライトろ過し、酢酸で洗浄した。母液に濃塩酸を加えた後、溶媒を減圧溜去すると固体が析出した。得られた固体をろ取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、真空ポンプで乾燥した。続いて、得られた固体にクロロホルム、メタノールを加えけん濁させた後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解した。さらにクロロホルムで抽出し、水で洗浄した後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥し、メチル 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾエートの粗精製物を 9.5 g 得た。収率 70 %。

得られたメチル 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾエート (650 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、メタノール (3 ml) に溶解し、ホルムアミド (0.46 ml)、ナトリウムメトキシド (373 mg) を加え、100度まで昇温し、一晚攪拌した。室温まで冷却後水を 10 ml 加えた。1M塩酸水で反応液を中和すると固体が析出した。固体をろ取し、水、エーテルで洗浄後真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 566 mg 得た。収率 87 %。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) : 3.88 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 12.06 (br, 1H)

【0127】

製造例 27 : 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン

7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリン (400 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.3 ml) にオキシ塩化リン (515 ml) を加え、20 分間還流した。室温に冷却後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 420 mg 得た。収率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 4.08 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.35-7.51 (m, 7H), 8.86 (s, 1H)

【0128】

製造例 28 : メチル 5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

市販のメチル 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート (10 g)、炭酸カリウム (23 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、臭化ベンジル (6.5 ml) を 10 分かけて滴下し、室温で一晩攪拌した。水を 200 ml 加え、酢酸エチルで抽出後、さらに有機相に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機相に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥すると白色の固体を 8.4 g 得た。続いて、得られた固体 7.0 g をフラスコに入れ、氷冷下で酢酸 100 ml および硝酸 200 ml を加え、8 時間攪拌後に水を加えた。得られた固体をろ取し、水で十分洗浄し真空ポンプで乾燥させ表題の化合物を 7.9 g 得た。収率 96%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H)

【0129】

製造例 29 : 6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリン

室温下でメチル 5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (15.8 g) を酢酸 (200 ml) に溶解後、鉄 (粉末) (13.9 g) を加え、90 度まで昇温し 1 時間攪拌した。得られた灰色の固体をセライトろ過し、酢酸で洗浄した。母液に濃塩酸を加えた後、溶媒を減圧溜去すると固体が析出した。得られた固体をろ取り、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、真空ポンプで乾燥した。続いて、得られた固体にクロロホルム、メタノールを加えけん濁させた後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解した。さらにクロロホルムで抽出し、水で洗浄した後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残査を真空ポンプで乾燥し、メチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾエートの粗精製物を 10.4 g 得た。収率 73%。

得られたメチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾエート (5.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml)、メタノール (30 ml) に溶解し、ホルムアミド (3.5 ml)、ナトリウムメトキシド (2.8 g) を加え、100 度まで昇温し、一晚攪拌した。室温まで冷却後水を 10 ml 加えた。1M 塩酸水で反応液を中和すると固体が析出した。固体をろ取り、水、エーテルで洗浄後真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 3.7 g 得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.92 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.06 (br, 1H)

【0130】

製造例 30 : 6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン

6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリノン (3.5 g)、ジイソプロピルエチルアミン (11.5 ml) にオキシ塩化リン (3.1 ml) を加え、20 分間還流した。室温に冷却後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残査を真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 2.9 g 得た。収率 72%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.35-7.53 (m, 7H), 8.86 (s, 1H)

【0131】

実施例 1 : N-(2,4-ジフルオロベンジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (5.0ml)、トリエチルアミン (1.0ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0ml) に溶解したトリホスゲン (103mg) を加えて3分間加熱還流した。次に2,4-ジフルオロベンジルアミン (54mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を123mg、収率80%で得た。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.47 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 5.78-5.90 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.99 (m, 4H), 7.03-7.14 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

【0133】

実施例 2 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(2-フルオロエチル) ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (10ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0ml) に溶解したトリホスゲン (47mg) を加えて5分間加熱還流した。次に塩酸2-フルオロエチルアミン (42

mg) を加えて、さらに 8 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 93 mg、収率 72% で得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 3.40 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.42 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.47 (br, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 404 (M^++1)

【0135】

実施例 3 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えてリフлакスを 5 分間した。次に 2- (アミノメチル)

ピリジン (40 μ l) を加え、加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml)、クロロホルム (2 ml) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (8/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 126 mg、収率 88% で得た。

【0136】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.07 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.61 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 6.40-6.50 (b

r, 1H), 6.61 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 8.49 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 448 (M⁺)

【0137】

実施例4 : N-アリル-N' - {4 - [(6, 7ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} ウレア

4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加え、加熱還流を5分間した。次にアリルアミン (22 mg) を加えて、さらに加熱還流を4時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml)、クロロホルム (2 ml) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125 mg、収率98%で得た。

【0138】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.91-3.96 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.58-5.66 (br, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 6.56 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 397 (M⁺)

【0139】

実施例5 : N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フ

ルオロフェニル}-N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にプロピルアミン (29 mg) を加え、40分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89 mg、収率71%で得た。

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.11 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

【0141】

実施例6 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロブチル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (6 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に

4-フルオロブチルアミン塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに2時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグ

ラフィーにより精製し、表題の化合物を 80 mg、収率 55% で得た。

【0142】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.66-1.87 (m, 4H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.44 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.15 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

【0143】

実施例 7 : N- { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - プロピニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml) 、トリエチルアミン (2 ml) に溶解し、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (156 mg) を加えて 10 分間加熱還流した。次にプロパルギルアミン (53 mg) を加えて、さらに 30 分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 164 mg、収率 87% で得た。

【0144】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2.49-2.51 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 8H), 6.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 2H)

【0145】

実施例 8 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -エチルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (8 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて 5 分間加熱還流した。次に塩酸エチルアミン (60 mg) を加えて、さらに 5 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 70 mg、収率 53% で得た。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.21 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.64 (br, 1H), 6.55 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.28 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 386 ($M^+ + 1$)

【0147】

実施例 9 : N-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (8 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて 5 分間加熱還流した。次にブチルアミン (80 mg) を加えて、さらに 5 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルク

ロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 117 mg、収率 81% で得た。

【0148】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 3.29 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=12.9$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.72 (br, 1H), 6.56 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 414 ($M^+ + 1$)

【0149】

実施例 10 : N-(sec-ブチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg)、をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて 5 分間加熱還流した。次に sec-ブチルアミン (48 μ l) を加え、10 分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (8/2) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 117 mg、収率 89% で得た。

【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.47-1.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 4.04 (s, 6H), 5.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, $J=9.0$ Hz,

1 H), 8. 4 8 (d, J = 5. 4 H z, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m / z) : 4 1 4 ($M^+ + 1$)

【0 1 5 1】

実施例 1 1 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - イソブチルウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (1 0 0 m g) をクロロホルム (5 m l) 、トリエチルアミン (1 m l) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (1 0 4 m g) を加えて 5 分間加熱還流した。次にイソブチルアミン (5 0 μ l) を加え、1 0 分間加熱還流した。反応液をクロロホルム / アセトン (4 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

【0 1 5 2】

^1H -NMR (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) : 8 0. 9 4 (d, J = 6. 6 H z, 6 H), 1. 7 7 - 1. 8 4 (m, 1 H), 3. 1 0 - 3. 1 3 (m, 2 H), 4. 0 3 (s, 3 H), 4. 0 3 (s, 3 H), 5. 5 8 (t, J = 5. 4 H z, 1 H), 6. 4 7 (d, J = 5. 4 H z, H), 6. 8 8 - 6. 9 7 (m, 2 H), 7. 1 8 (s, 1 H), 7. 4 1 (s, 1 H), 7. 5 0 (s, 1 H), 8. 1 8 - 8. 2 3 (m, 1 H), 8. 4 8 (d, J = 5. 1 H z, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m / z) : 4 1 4 ($M^+ + 1$)

【0 1 5 3】

実施例 1 2 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (1 , 2 - ジメチルプロピル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (1 0 0 m g) 、をクロロホルム (5 m l) 、トリエチルアミン (1 m l) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (4 7 m g) を加えて 3 0 分間室温で攪拌した。次に 1 , 2 - ジメチルプロピルアミン (5 5 μ l) を加え、1 0 分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8 9 m g 、収率 6 5 % で得た。

【0154】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.93 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.72-1.80 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.91 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 428 ($M^+ + 1$)

【0155】

実施例13 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100mg) をクロロホルム (7.5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (99mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (21mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (8/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

【0156】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.94 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.21 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415, 417 (M^+)

【0157】

実施例 14 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン (126 μ l) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 142 mg、収率 79% で得た。

【0158】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 482, 484 (M^++1)

【0159】

実施例 15 : N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-3-ブromo-2-メチルピリジン (208 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシ

リカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 155 mg、収率 7% で得た。

【0160】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.69 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 543, 545, 547 (M^++1)

【0161】

実施例 16 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-クロロピリジン (143 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 148 mg、収率 82% で得た。

【0162】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.28 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 12.11 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) 485, 487, 489 : (M^++1)

【0163】

実施例 17 : N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-N'-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-ブロモピリジン (192 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 108 mg、収率 55% で得た。

【0164】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 12.09 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 529, 531, 533 (M^++1)

【0165】

実施例 18 : N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (54 mg) を加えて 60℃で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (6/4) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 111 mg、収率 77% で得た。

【0166】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.23 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.34 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480, 482 (M^++1)

【0167】

実施例19 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122mg) をクロロホルム (10ml) に溶解し、o-トリルイソシアナート (59mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を59mg、収率34%で得た。

【0168】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 464, 466 (M^++1)

【0169】

実施例20 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)

オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-2-ピリジル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-ピコリン (120 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 119 mg、収率 69% で得た。

【0170】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 12.57 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465, 467 (M^++1)

【0171】

実施例 21 : N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(6-メチル-2-ピリジル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-2-ピコリン (120 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 73 mg、収率 42% で得た。

【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.57 (s, 3H), 4.06

(s, 6H), 6.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465, 467 ($M^+ + 1$)

【0173】

実施例 22 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア塩酸塩

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、N-2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル-N' - (4-メトキシフェニル) ウレアを 90 mg、収率 67% で得た。これをメタノール 4 ml にけん濁し、塩酸-メタノール溶液を加え室温で 4 時間攪拌後、溶媒を留去すると表題の化合物が得られた。

【0174】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.90 (d, J=9.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (d, J=6.6 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H)

【0175】

実施例 23 : N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (1-ナフチル) ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、1-ナフチルイソシアナート (75 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を105 mg、収率57%で得た。

【0176】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.69 (m, 4H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 500, 502 ($M^+ + 1$)

【0177】

実施例24 : N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (710 mg) をクロロホルム (7 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (310 μ l) を加えて加熱還流を1時間した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を735 mg、収率70%で得た。

【0178】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.03-8.12 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

【0179】

実施例 25 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア
4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン (126 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 160 mg、収率 91% で得た。

【0180】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.24 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.94-7.03 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 ($M^+ + 1$)

【0181】

実施例 26 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 3-フルオロ-2-メトキシアニジン (132 μ l) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去し

て得られた残さを、クロロホルム／メタノール（9 1 / 9）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 2 3 m g、収率 1 3 % で得た。

【0 1 8 2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 2. 1 5 (s, 3 H), 2. 3 2 (s, 3 H), 3. 8 4 (d, $J=1. 7$ H z, 3 H), 4. 0 5 (s, 3 H), 4. 0 8 (s, 3 H), 6. 2 8 (d, $J=5. 4$ H z, 1 H), 6. 7 2 - 6. 7 7 (m, 1 H), 6. 9 6 - 7. 0 9 (m, 3 H), 7. 4 3 (d, $J=8. 5$ H z, 1 H), 7. 4 6 (s, 1 H), 7. 6 0 (s, 1 H), 7. 6 2 (s, 1 H), 8. 0 2 - 8. 0 5 (m, 1 H), 8. 4 6 (d, $J=5. 4$ H z, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m/z) : 4 9 2 ($M^+ + 1$)

【0 1 8 3】

実施例 2 7 : N - (5 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (1 2 0 m g) をクロロホルム (1 0 m l) 、トリエチルアミン (1 m l) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (1 1 0 m g) を加えて 3 0 分間室温で攪拌した。次に 6 - アミノ - 3 - ブロモ - 2 - メチルピリジン (2 0 8 m g) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール（9 1 / 9）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1 0 3 m g、収率 5 2 % で得た。

【0 1 8 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : δ 2. 1 6 (s, 3 H), 2. 4 2 (s, 3 H), 2. 6 5 (s, 3 H), 4. 0 6 (s, 3 H), 4. 0 8 (s, 3 H), 6. 3 2 (d, $J=5. 1$ H z, 1 H), 6. 6 4 (d, $J=8. 8$ H z, 1 H), 7. 0 4 (d, $J=8. 8$ H z, 1 H), 7. 4 4 (s, 1 H),

7.64 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 11.30 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 537, 539 ($M^+ + 1$)

【0185】

実施例 28 : N-(5-クロロ-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (3.00 g) をクロロホルム (150 ml)、トリエチルアミン (6 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (2.74 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノ-5-クロロピリジン (2.38 g) を加えて、さらに室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.4 g、収率77%で得た。

【0186】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.23 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 479, 481 ($M^+ + 1$)

【0187】

実施例 29 : N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニ

リン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-ブロモピリジン (192 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を留去し、少量のメタノールと多量のエーテルで結晶を析出させ濾取し、表題の化合物を 80 mg、収率 41% で得た。

【0188】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.17 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 523, 525 (M^++1)

【0189】

実施例 30 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 131 mg、収率 75% で得た。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s,

3 H), 6.25 (s, 1 H), 6.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.85-6.87 (m, 1 H), 6.97-7.07 (m, 4 H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.15-8.17 (m, 1 H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 ($M^+ + 1$)

【0191】

実施例 31: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トルイルイソシアナート (55 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 130 mg、収率 70% で得た。

【0192】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.12 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.23-6.28 (m, 3 H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 458 ($M^+ + 1$)

【0193】

実施例 32: N- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて

30分間室温で攪拌した。次に4-クロロ-2-メチルアニリン (130 μ l) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を136 mg、収率75%で得た。

【0194】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.24 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492, 494 (M^++1)

【0195】

実施例 33 : N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 3 - ジメチルフェニル} - N' - (2 - ピリジル) ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 3 - ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノピリジン (104 mg) を加え、一晚加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72 mg、収率44%で得た。

【0196】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.25

- 8.27 (m, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 445 (M^+ +1)

【0197】

実施例 34 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-ピコリン (120 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 122 mg、収率 72% で得た。

【0198】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.32 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

【0199】

実施例 35 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて

30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-2-ピコリン(120mg)を加え、一晚加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(40/60)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64mg、収率38%で得た。

【0200】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 11.76 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M^+)

【0201】

実施例 36 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を115mg、収率78%で得た。

【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.46 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M^+ + 1$)

【0203】

実施例 37 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (200 mg) をクロロホルム (15 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (88 μ l) を加えて加熱還流を1時間した。反応液を、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を287 mg、収率97%で得た。

【0204】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05-8.13 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M^+)

【0205】

実施例 38 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (150 mg) をクロロホルム (13 ml)、トリエチルアミン (1.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (151 mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (33 mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を178 mg、収率95%で得た。

【0206】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.51-1.65 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 409 (M^+)

【0207】

実施例 39 : N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}ウレア
4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-クロロ-2-メチルアニリン (44 μl) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 118mg、収率 78% で得た。

【0208】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492, 494 (M^++1)

【0209】

実施例 40 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,

5-ジメチルフェニル}-N'-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン(100mg)をクロロホルム(10ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(92mg)を加えて30分間室温で攪拌した。次に4-フルオロ-2-メチルアニリン(42 μ l)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解させ、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を108mg、収率74%で得た。

【0210】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.15 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 6.28 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 476 (M^++1)

【0211】

実施例41 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}-N'-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルアニリン(100mg)をクロロホルム(10ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(92mg)を加えて30分間室温で攪拌した。次に3-フルオロ-o-アニシジン(44 μ l)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲル

クロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 126 mg、収率 83% で得た。

【0212】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.83 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 492 (M^++1)

【0213】

実施例 42 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トルイルイソシアナート (46 μl) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 111 mg、収率 79% で得た。

【0214】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.12 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 458 (M^++1)

【0215】

実施例 43 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル } -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (49 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

【 0 2 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2. 14 (s, 3 H), 2. 24 (s, 3 H), 3. 75 (s, 3 H), 4. 03 (s, 3 H), 4. 07 (s, 3 H), 6. 31 (d, $J=5. 1 \text{ Hz}$, 1 H), 6. 84-6. 87 (m, 1 H), 6. 95-7. 03 (m, 3 H), 7. 06 (s, 1 H), 7. 44 (s, 1 H), 7. 56 (s, 1 H), 7. 61 (s, 1 H), 7. 63 (s, 1 H), 8. 17-8. 20 (m, 1 H), 8. 46 (d, $J=5. 1 \text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M^+ + 1$)

【 0 2 1 7 】

実施例 44 : N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N' - { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル } ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-3-ブromo-2-メチルピリジン (69 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を80 mg、収率48%で得た。

【0218】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.34 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 11.17 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 537, 539 ($M^+ + 1$)

【0219】

実施例 45 : N-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 3-アミノ-2, 6-ジメトキシピリジン (70mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 124mg、収率 79% で得た。

【0220】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d

, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 505 ($M^+ + 1$)

【0221】

実施例 46 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 110 mg、収率 74 % で得た。

【0222】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.39 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.27 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 474 ($M^+ + 1$)

【0223】

実施例 47 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (144 mg) を加えて、加熱還流を 5 分間した。次に n-プロピルアミン (31 mg) を加えて、さらに加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、

クロロホルム／アセトン（4／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 160 mg、収率 86% で得た。

【0224】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.01 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.95-5.01 (br, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 8.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 9.74-9.79 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 426 (M^+)

【0225】

実施例 48 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (96 mg) を加えて、加熱還流を 5 分間した。次に 2, 4-ジフルオロアニリン (45 mg) を加えて、さらに加熱還流を 1 晩した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン (3／1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 56% で得た。

【0226】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 8.05 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 496 (M^+)

【0227】

実施例 49 : N- {3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (53 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (34 μ l) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 56 mg、収率 74% で得た。

【0228】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 520, 522, 524 (M^++1)

【0229】

実施例 50 : N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (2-フルオロ-4-[[6-メトキシ-7-(2-モルフォリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ]フェニル) ウレア

N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {2-フルオロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} ウレア (20 mg)、炭酸カリウム (7 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 mg)、N- (2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (10 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し 70℃ で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (30/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーによ

り精製し、表題の化合物を 14 mg、収率 57% で得た。

【0230】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.57 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.69 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.77-6.95 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

【0231】

実施例 51 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルモリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (174 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (64 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (14 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (86 mg) を加えた。70℃ で 17 時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 75 mg、収率 35% で得た。

【0232】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.60-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 585, 587 ($M^+ + 1$)

【0233】

実施例 52 : N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) ウレア

N - (4 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] オキシ} - 2, 5 - ジメチルフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (366 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (366 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (213 mg)、炭酸カリウム (109 mg)、ヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (12 mg)、N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (74 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 106 mg、収率 55% で得た。

【0234】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.81 - 6.92 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.05 - 8.12 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0235】

実施例 53 : N - (4 - { [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) -

4-キノリル] オキシ} - 2, 5-ジメチルフェニル) - N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - { [7 - (ベンジルオキシ) - 6-メトキシ-4-キノリル] オキシ} - 2, 5-ジメチルフェニル) - N' - (2-メトキシフェニル) ウレア (363 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191 mg)、炭酸カリウム (219 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12 mg)、N - (2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (148 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 101 mg、収率 55% で得た。

【0236】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.96 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

【0237】

実施例 54 : N - (2-クロロ-4 - { [6-メトキシ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル] オキシ} フェニル) - N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg

を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩(343mg)を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド(2ml)に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(254mg)を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(7/3)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリンを主生成物とする混合物332mgを得た。そのうち83mgをクロロホルム(5ml)に溶解し、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(32μl)を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg得た。

【0238】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 3.75-3.77 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 6.55 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 8.24 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

【0239】

実施例55: N-(2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

ジメチルスルホキシド(2ml)に水素化ナトリウム(60w%, 153mg)を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩(343mg)を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド(2ml)に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)

）キノリン（254 mg）を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（7／3）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4- { [(6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル] オキシ } アニリンを主生成物とする混合物332 mgを得た。そのうち83 mgをクロロホルム（5 ml）に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート（35 μ l）を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（2／1）で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31 mg得た。

【0240】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.75-3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 6.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.99-9.03 (m, 2H)

【0241】

実施例56：N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (4- { [6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル] オキシ } -2, 3-ジメチルフェニル) ウレア

N- (4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリル] オキシ } -2, 3-ジメチルフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (213 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム／メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ184 mgのうちの90 mgをN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム (32 mg

)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (7 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (32 mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 110 mg 得た。

【0242】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 1.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.70 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

【0243】

実施例 57 : N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (161 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (32 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム/メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ 223 mg のうちの 110 mg を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム (23 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (5 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (23 mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／アセトン（2／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 89 mg 得た。

【0244】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.70 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

【0245】

実施例 58 : N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル})ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (366 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (366 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (213 mg)、炭酸カリウム (109 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (40 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノール (10／1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 124 mg、収率 73% で得た。

【0246】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 524 ($M^+ + 1$)

【0247】

実施例 59 : N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (363 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191 mg)、炭酸カリウム (110 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12 mg)、2-プロモエチルメチルエーテル (80 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 128 mg、収率 76% で得た。

【0248】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (t,

$J=4.8\text{ Hz}$, 2 H), $4.04\text{ (s, }3\text{ H)}$, $4.35\text{ (t, }J=4.9\text{ Hz, }2\text{ H)}$, $6.30\text{ (d, }J=5.4\text{ Hz, }1\text{ H)}$, $6.33\text{ (s, }1\text{ H)}$, $6.86-6.90\text{ (m, }1\text{ H)}$, $6.96-7.06\text{ (m, }3\text{ H)}$, $7.17\text{ (s, }1\text{ H)}$, $7.43\text{ (s, }1\text{ H)}$, $7.56\text{ (s, }1\text{ H)}$, $7.58\text{ (s, }1\text{ H)}$, $8.12-8.17\text{ (m, }1\text{ H)}$, $8.45\text{ (d, }J=5.1\text{ Hz, }1\text{ H)}$

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : $518\text{ (M}^++1)$

【0249】

実施例 60 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルアニリン (260 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (116 mg) を加えて室温で一晩反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン ($2/1$) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 169 mg 、収率 47% で得た。

【0250】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : $\delta 1.99\text{ (s, }3\text{ H)}$, $2.02\text{ (s, }3\text{ H)}$, $3.83\text{ (s, }3\text{ H)}$, $3.90\text{ (s, }3\text{ H)}$, $5.25\text{ (s, }2\text{ H)}$, $6.18\text{ (d, }J=5.3\text{ Hz, }1\text{ H)}$, $6.81-6.87\text{ (m, }2\text{ H)}$, $6.95\text{ (d, }J=6.1\text{ Hz, }1\text{ H)}$, $7.29-7.59\text{ (m, }7\text{ H)}$, $8.07\text{ (d, }J=6.1\text{ Hz, }1\text{ H)}$, $8.35\text{ (d, }J=5.3\text{ Hz, }1\text{ H)}$, $8.48\text{ (s, }1\text{ H)}$, $8.58\text{ (s, }1\text{ H)}$

【0251】

実施例 61 : N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (214 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (180 μ l) を加えて 70℃ で 4 時間反応した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 146 mg、収率 46% で得た。

【0252】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 8.08-8.21 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 487, 489 ($M^+ + 1$)

【0253】

実施例 62 : N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (5.13 g) をクロロホルム (100 ml)、トリエチルアミン (50 ml) に溶解した後、クロロホルム (1 ml) に溶解したトリホスゲン (4.59 g) を加えて 30 分間攪拌した。次に n-プロピルアミン (2.74 g) を加えて、さらに 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 4.14 g、収率 64% で得た。

【0254】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.99 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.3

8 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 417 ($M^+ + 1$)

【0255】

実施例 63 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'- エチルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にエチルアミン塩酸塩 (69 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を10 mg、収率16%で得た。

【0256】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.10 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 369 ($M^+ + 1$)

【0257】

実施例 64 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'- プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (21 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより

精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 47% で得た。

【0258】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.15 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 383 ($M^+ + 1$)

【0259】

実施例 65 : N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 43% で得た。

【0260】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28-1.47 (m, 4H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.12 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.47 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 397 ($M^+ + 1$)

【0261】

実施例 66 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -ペンチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン(50mg)をクロロホルム(3ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(50mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次にアミルアミン(26 μ l)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を21mg、収率30%で得た。

【0262】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.27-1.47 (m, 4H), 1.41-1.48 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.13 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.47 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M^+ + 1$)

【0263】

実施例 67: N-(sec-ブチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン(50mg)をクロロホルム(3ml)、トリエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(50mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次にsec-ブチルアミン(23 μ l)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33mg、収率49%で得た。

【0264】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.98 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz,

2H), 7.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)
 質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 397 ($M^+ + 1$)

【0265】

実施例 68 : N-アリル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩 (31 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を21 mg、収率33%で得た。

【0266】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.73-3.76 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.07-5.21 (m, 2H), 5.84-5.92 (m, 1H), 6.28 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 381 ($M^+ + 1$)

【0267】

実施例 69 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (31 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率41%で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.11-3.12 (m, 1H), 3.8

9-3.90 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.49 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 379 ($M^+ + 1$)

【0268】

実施例 70 : N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2, 4-ジフルオロベンジルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 32 mg、収率 41% で得た。

【0269】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.32-4.33 (m, 2H), 6.66 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 467 ($M^+ + 1$)

【0270】

実施例 71 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2-ピリジルメチル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2, 4-ジフルオロベンジルアミン (31 μ l) を加えて、さらに

室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を31mg、収率43%で得た

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 3.42 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.19 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

【0271】

実施例72 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (24 μ l) を加えて一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を55mg、収率72%で得た

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.06-8.14 (m, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.11-9.12 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 453 (M^++1)

【0272】

実施例73 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (23 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロ

クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を26mg、収率36%で得た。

【0273】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 435 ($M^+ + 1$)

【0274】

実施例74 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、o-トルイルイソシアナート (25 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30mg、収率41%で得た。

【0275】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 2.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.10-9.11 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 431 ($M^+ + 1$)

【0276】

実施例75 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg)

g) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (27 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率45%で得た。

【0277】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.40-9.41 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 447 ($M^+ + 1$)

【0278】

実施例 76 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-エチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (200 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (179 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にエチルアミン塩酸塩 (246 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を159 mg、収率65%で得た。

【0279】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 81.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.

2.0 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 ($M^+ + 1$)

【0280】

実施例 77: N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で 30 分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 46% で得た。

【0281】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31-1.46 (m, 4H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 ($M^+ + 1$)

【0282】

実施例 78: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -ペンチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にアミルアミン (26 μ l) を加えて、さらに室温で 30 分

間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33mg、収率49%で得た。

【0283】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 4H), 1.43-1.48 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.97 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 445 ($M^+ + 1$)

【0284】

実施例 79 : N -(sec-ブチル)- N' -{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にsec-ブチルアミン (23 μ l) を加えて、さらに室温で30分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を34mg、収率52%で得た。

【0285】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, J

= 2.4 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 431 ($M^+ + 1$)

【0286】

実施例 80 : N-アリル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩 (21 mg) を加えて、さらに室温で 30 分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 45 mg、収率 72% で得た。

【0287】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.76-3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.10-5.24 (m, 2H), 5.85-5.94 (m, 1H), 7.11 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 415 ($M^+ + 1$)

【0288】

実施例 81 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶

解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (21 mg) を加えて、さらに室温で 30 分間した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を 38 mg、収率 61% で得た。

【0289】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 3.16-3.17 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.25 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.30 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.16 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 413 ($M^+ + 1$)

【0290】

実施例 82 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロベンジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2, 4-ジフルオロベンジルアミン (22 μl) を加えて、さらに室温で 30 分間した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を 48 mg、収率 64% で得た。

【0291】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.33-4.36 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.49 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 501 ($M^+ + 1$)

【0292】

実施例 83 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2-(メチルアミノ) ピリジン (19 μ l) を加えて、さらに 60 度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 26 mg、収率 37% で得た。

【0293】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.51 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H), 8.56 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 466 ($M^+ + 1$)

【0294】

実施例 85 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (21 μ l) を加えて 60 度で 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を 57 mg、収率 81% で得た。

【0295】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.8 Hz , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.51 (

m, 2H), 7.55-7.56 (m, 2H), 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 ($M^+ + 1$)

【0296】

実施例 86: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (24 μ l) を加えて 60 度で 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 39 mg、収率 54% で得た。

【0297】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.96-9.02 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M^+ + 1$)

【0298】

実施例 87: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-クロロピリジン (23 mg) を加えて、さらに 60 度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により

精製し、表題の化合物を 39 mg、収率 53% で得た。

【0299】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.33 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 8.35 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 486 ($M^+ + 1$)

【0300】

実施例 88 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μl) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 9 mg、収率 14% で得た。

【0301】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 80.90 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.43-1.49 (m, 2H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.61 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 401 ($M^+ + 1$)

【0302】

実施例 89 : N-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (24 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を25 mg、収率38%で得た。

【0303】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30-1.47 (m, 4H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.58 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 415 ($M^+ + 1$)

【0304】

実施例 90 : N-(sec-ブチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にsec-ブチルアミン (25 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率18%で得た。

【0305】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=2.4$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 7.39 (

s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 415 ($M^+ + 1$)

【0306】

実施例 91 : N-アリル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩 (30 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率28%で得た。

【0307】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.75-3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08-5.22 (m, 2H), 5.84-5.94 (m, 1H), 6.72 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 399 ($M^+ + 1$)

【0308】

実施例 92 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (29 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶

媒を留去して得られた残さクロロホルムで洗浄し、表題の化合物を 2 1 m g、収率 3 3 % で得た。

【0 3 0 9】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 4 0 0 M H z) : 3. 1 5 (t, $J=2.4$ H z, 1 H), 3. 9 1-3. 9 4 (m, 2 H), 3. 9 7 (s, 3 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 7. 0 7-7. 1 1 (m, 1 H), 7. 3 3 (dd, $J=2.4$ H z, 1 1. 7 H z, 1 H), 7. 3 9 (s, 1 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 8. 0 9-8. 1 5 (m, 1 H), 8. 4 7-8. 4 8 (m, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m/z) : 3 9 7 ($M^+ + 1$)

【0 3 1 0】

実施例 9 3 : N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (5 0 m g) をクロロホルム (3 m l)、トリエチルアミン (0. 3 m l) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (4 7 m g) を加えて室温で 3 0 分間攪拌した。次に 2, 4 - ジフルオロベンジルアミン (2 8 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を 2 0 m g、収率 2 6 % で得た。

【0 3 1 1】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 4 0 0 M H z) : 3. 9 7 (s, 3 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 4. 3 4 (d, $J=5.8$ H z, 2 H), 7. 0 7-7. 1 1 (m, 3 H), 7. 2 1-7. 2 7 (m, 1 H), 7. 3 0-7. 3 3 (m, 1 H), 7. 3 9 (s, 1 H), 7. 4 1-7. 4 7 (m, 1 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 8. 1 2-8. 1 6 (m, 1 H), 8. 4 6-8. 4 7 (m, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m/z) : 4 8 4 (M^+)

【0 3 1 2】

実施例 9 4 : N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジ

メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (29 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を50 mg、収率67%で得た。

【0313】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.10-8.23 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.97-9.04 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 471 ($M^+ + 1$)

【0314】

実施例95 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-(2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、*o*-トルイルイソシアナート (30 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を17 mg、収率24%で得た。

【0315】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 2.27 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.00-9.02 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 449 ($M^+ + 1$)

【0316】

実施例 96 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -
2-フルオロフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (32 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率30%で得た。

【0317】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88-7.04 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.26-9.29 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 465 ($M^+ + 1$)

【0318】

実施例 97 : N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -
3-メチルフェニル} -N' -プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率47%で得た。

【0319】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 80.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.13 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)

), 7.28 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.36 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 ($M^+ + 1$)

【0320】

実施例 98: N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (24 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 47% で得た。

【0321】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.29-1.46 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.11 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.36 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M^+ + 1$)

【0322】

実施例 99: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (23 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を 59 mg、収率 79% で得た。

【0323】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 2.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.03-9.05 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 467 ($M^+ + 1$)

【0324】

実施例 100 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -3-メチルフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (22 μl) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を 42 mg、収率 58% で得た。

【0325】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 2.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.10-7.14 (m, 3H), 7.35 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 449 ($M^+ + 1$)

【0326】

実施例 101 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -3-メチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (26 μl) を加えて、一晩加熱還流した。反応液にメタノー

ルを加え、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を41mg、収率55%で得た。

【0327】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 2.07 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 461 ($M^+ + 1$)

【0328】

実施例 102 : N- { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N' - プロピルウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml)、トリエチルアミン (0.2ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30mg、収率47%で得た。

【0329】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.53 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 397 ($M^+ + 1$)

【0330】

実施例 103 : N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (24 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37 mg、収率56%で得た。

【0331】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.50 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=2.7$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 411 ($M^+ + 1$)

【0332】

実施例 104 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (23 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を定量的に得た。

【0333】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 2.29 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.16 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7

. 38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H),
 , 8.13-8.19 (m, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.5
 5 (s, 1H), 8.92-8.95 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 467 ($M^+ + 1$)

【0334】

実施例 105 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]
 -2-メチルフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルアニ
 リン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、p-フルオロフェニ
 ルイソシアナート (22 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾
 取、洗浄し、表題の化合物を定量的に得た。

【0335】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 2.28 (s, 3H), 3.
 98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.08-7.15 (m, 4H),
 7.38 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 1H
), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.55 (s,
 1H), 9.03-9.05 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 449 ($M^+ + 1$)

【0336】

実施例 106 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]
 -2-メチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メチルアニ
 リン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニ
 ルイソシアナート (26 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾
 取、洗浄し、表題の化合物を 70 mg、収率 95% で得た。

【0337】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 2.29 (s, 3H), 3.
 90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87-
 6.97 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.08 (dd, J

= 2.9 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7 Hz, 1H),
7.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz,
1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.58
(s, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 461 ($M^+ + 1$)

【0338】

実施例 107 : N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]
-2-ニトロフェニル} -N'-プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-ニトロアニ
リン (50 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml
) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (43 mg) を加えて室
温で 30 分間攪拌した。次にプロピルアミン (18 μ l) を加えて、さらに室温
で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開
する HPLC により精製し、表題の化合物を 24 mg、収率 38% で得た。

【0339】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 8.91 (t, J=7.6
Hz, 3H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2
H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.40 (s, 1H),
7.52 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1
H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8
.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 428 ($M^+ + 1$)

【0340】

実施例 108 : N-ブチル-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリ
ニル) オキシ] -2-ニトロフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-ニトロアニ
リン (50 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml
) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (43 mg) を加えて室
温で 30 分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で

一晚攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を15mg、収率23%で得た。

【0341】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30-1.49 (m, 4H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.9$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 442 ($M^+ + 1$)

【0342】

実施例 109 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-メトキシメチル-N'-プロピルウレア

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-プロピルウレア (100mg) を無水テトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60wt%, 88mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にクロロメチルメチルエーテル (67 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を18mg、収率18%で得た。

【0343】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.46-1.55 (m, 2H), 3.20 (br, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.54 (br, 2H), 7.29 (dd, $J=2.7$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 461 ($M^+ + 1$)

【0344】

実施例 110 : N-アセチル-N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア

N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア (100 mg) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 wt %, 88 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に塩化アセチル (63 μ l) を加えて、さらに室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を27 mg、収率26%で得た。

【0345】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.08 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 459 ($M^+ + 1$)

【0346】

実施例 111 : N'- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N-メチル-N-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (56 mg) をクロロホルム (4 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にN-メチルプロピルアミン (26 μ l) を加えて、さらに室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を42 mg、収率58%で得た。

【0347】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 431 ($M^+ + 1$)

【0348】

実施例 112 : N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N-エチル-N-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (80 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (72 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にN-エチルプロピルアミン (44 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を40 mg、収率37%で得た。

【0349】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H), 3.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.9$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 445 ($M^+ + 1$)

【0350】

実施例 113 : N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジプロピルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (100 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (90 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にジプロピルアミン (62 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を48 mg、収率35%で得た。

【0351】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.66-1.76 (m, 4H), 3.32 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 459 ($M^+ + 1$)

【0352】

実施例 114 : N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-メチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (80 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (72 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にN-メチルブチルアミン (43 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を26 mg、収率24%で得た。

【0353】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.3$

Hz, 3H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.40 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, J=2.7 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 445 ($M^+ + 1$)

【0354】

実施例 115 : N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-(4-クロロフェニル) -N-メチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (80 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (72 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に4-クロロ-N-メチルアニリン (35 μ l) を加えて、さらに30分間加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を83 mg、収率69%で得た。

【0355】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 3.36 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.17 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 499 ($M^+ + 1$)

【0356】

実施例 116 : N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジエチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml)

に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にジエチルアミン (0.5 ml) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37 mg、収率93%で得た。

【0357】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 3.44 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 7.16 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 431 ($M^+ + 1$)

【0358】

実施例 117 : N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-メチルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に-78度に冷却し、メチルアミン塩酸塩 (130 mg) を加えそのまま昇温し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率70%で得た。

【0359】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 2.68 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.21 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 389 ($M^+ + 1$)

【0360】

実施例 118 : N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N, N-ジメチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に-78度に冷却し、ジメチルアミン塩酸塩 (250 mg) を加えそのまま昇温し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33 mg、収率53%で得た。

【0361】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.11 (s, 6H), 4.12 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.82 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 403 ($M^+ + 1$)

【0362】

実施例 119 : N - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシフェニル) -N' -プロピルウレア

N - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' -プロピルウレア (75 mg)、炭酸カリウム (51 mg)、1,3-ジブロモプロパン (76 μl) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N - (4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} -2-クロロフェニル) -N' -プロピルウレアを74 mg、収率78%で得た。得られ

た中間体 (74 mg)、炭酸カリウム (51 mg)、モルホリン (130 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を49 mg、収率63%で得た。

【0363】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.44$ Hz, 3H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.97 (t, $J=6.83$ Hz, 1H), 2.33–2.49 (m, 4H), 3.04–3.09 (m, 2H), 3.32–3.38 (m, 4H), 3.52–3.68 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.23–4.29 (m, 1H), 4.32 (t, $J=5.89$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=2.68, 9.03$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=4.39$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 529 (M^+)

【0364】

実施例120 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (72 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブromoエタン (62 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを40 mg、収率45%で得た。得られた中

間体 (45 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、モルホリン (80 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 42 mg、収率 56% で得た。

【0365】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.43-1.49 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.66 (bs, 1H), 2.79 (t, $J=5.86$ Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.85$ Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.55 (d, $J=12.69$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.37$ Hz, 1H),
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 517 ($M^+ + 1$)

【0366】

実施例 121 : N-(2-クロロ-4-[7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (55 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、3-ブロモ-1-プロパノール (62 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 25 mg、収率 40% で得た。

【0367】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.44\text{ Hz}$, 3H), 1.24 (bs, 1H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.97 (t, $J=6.22\text{ Hz}$, 2H), 3.06~3.11 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 6.99 (t, $J=5.62\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.68, 9.03\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=9.03\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.68\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.03\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 461 ($M^+ + 1$)

【0368】

実施例 122 : N-(2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (50 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、エチレンブROMヒドリン (44 μl) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 12 mg、収率 22 % で得た。

【0369】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.44\text{ Hz}$, 3H), 1.42-1.49 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (t, $J=4.64\text{ Hz}$, 2H), 4.98 (t, $J=5.37\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=5.37\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=2.69\text{ Hz}, 9.03\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.68\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.27\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 447 ($M^+ + 1$)

【0370】

実施例 123 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 65mg、収率 66% で得た。

【0371】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.53-1.64 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.24 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.63 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M^+ + 1$)

【0372】

実施例 124 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[(5-モルホリノペンチル)オキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (70mg)、炭酸カリウム (30mg)、ペンタメチレンブロマイド (80 μl) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-[4-(7-(5-ブロモペンチル)オキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-クロロフェニル]-N'-プロピルウレアを43mg、収率46%で得た。得られた中間体(43mg)、炭酸カリウム(30mg)、モルホリン(70 μ l)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を30mg、収率68%で得た。

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.71 (t, $J=7.32\text{ Hz}$, 3H), 2.28 (t, $J=7.20\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 5H), 3.29~3.30 (m, 5H), 3.47 (bs, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.36 (t, $J=4.65\text{ Hz}$, 3H), 4.46 (t, $J=4.76\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.99 (t, $J=6.34\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (dd, $J=2.68\text{ Hz}$, 9.27Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (d, $J=2.68\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.00 (d, $J=9.03\text{ Hz}$, 1H), 9.35 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 559 ($M^+ + 1$)

【0374】

実施例125: N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル]オキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

トリアゾール(0.41ml)、1-ブロモ-5-クロロペンタン(1.0ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液(1ml)をアセトン(10ml)に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を

留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (390mg) を得た。

原料 (N- {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、前述の中間体 (52mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し120℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表題の化合物を41mg、収率38%で得た。

【0375】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 4H), 3.24 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.17 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.88-4.94 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 540 ($M^+ + 1$)

【0376】

実施例 126 : N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) -N, N-ジエチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジエチルウレア、83mg), 炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (49mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表

題の化合物を57mg、収率56%で得た。

【0377】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 3.41 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 4.08 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 508 ($M^+ + 1$)

【0378】

実施例 127 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (70mg)、炭酸カリウム (30mg)、ペンタメチレンブロミド (80 μl) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(4-プロモブトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを43mg、収率46%で得た。得られた中間体 (43mg)、炭酸カリウム (30mg)、モルホリン (40 μl) をN,N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を23mg、収率53%で得た。

【0379】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.99 (t, $J=7.32\text{ Hz}$

z, 3H), 1.56-1.62 (m, 13H), 2.00-2.08 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.24 (m, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 545 ($M^+ + 1$)

【0380】

実施例 128 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (60 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブromoエタン (70 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを 46 mg、収率 62% で得た。得られた中間体 (46 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、N-メチルピペラジン (50 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 24 mg、収率 50% で得た。

【0381】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.99 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.00-3.16 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 4H), 3.25-3.

2.9 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 2H),
4.78-4.83 (m, 2H), 5.33 (s, 3H), 6.69 (s, 1H),
7.17 (dd, $J=2.68\text{ Hz}$, 9.03 Hz , 1H), 7.31 (s,
1H), 7.49 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.27\text{ Hz}$, 1H), 8.
59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 530 ($M^+ + 1$)

【0382】

実施例 129: N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル)
(メチル)アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェ
ニル-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニ
ル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (65 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブromoエタン (30 μl) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを 36 mg、収率 45% で得た。得られた中間体 (36 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、N-メチルエタノールアミン (30 μl) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 21 mg、収率 55% で得た。

【0383】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.98 (t, $J=7.32\text{ Hz}$, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 4H), 4.76 (m, 4H), 5.35 (s, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.2

8 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 504 ($M^+ + 1$)

【0384】

実施例130 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロボキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (75 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,3-ジブロモプロパン (75 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(3-ブロモプロボキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを50 mg、収率52%で得た。得られた中間体 (30 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、N-メチルピペラジン (40 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を20 mg、収率63%で得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.99 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.92-2.98 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.83 (m, 3H), 5.34 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.21 (dd, J=2.68, 9.03 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.27 Hz, 1H), 8

. 59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 544 ($M^+ + 1$)

【0386】

実施例 131 : N' - [2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N, N-ジエチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジエチルウレア, 83mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (59mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体とトリエチルアミン (0.027ml) のクロロホルム (1ml) 溶液に、0℃ でトリホスゲン (90mg) 加えて、30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却した後、ジエチルアミン (0.044ml) を滴下して加え、2 時間かけて室温まで昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 30mg、収率 29% で得た。

【0387】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 3.41 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.53 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.38 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

【0388】

実施例 132 : 3-[4-(3-クロロ-4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]

アミノフェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシプロピル-N,
N-ジエチルカーバメイト

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジエチルウレア、83mg), 炭酸カリウム (138mg)、3-ブロモ-1-プロパノール (0.027ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体とトリエチルアミン (0.027ml) のクロロホルム (1ml) 溶液に、0℃でトリホスゲン (90mg) 加えて、30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した後、ジエチルアミン (0.044ml) を滴下して加え、2時間かけて室温まで昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表題の化合物を19mg、収率17%で得た。

【0389】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.04 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 1.22 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 3.09 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 3.36 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 3.75 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

【0390】

実施例 133 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-ピリジ
ルチオ) プロポキシ]-4-キナゾリニルオキシ) フェニル]-N'-プロピルウ
レア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、80mg

), 炭酸カリウム (138mg)、4-メルカプトピリジン (22mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 60mg、収率 72% で得た。

【0391】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.25 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 554 ($M^+ + 1$)

【0392】

実施例 134 : N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-3-[(1-メチル-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)チオ]プロポキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-プロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、5-メルカプト-1-テトラゾール (23mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 71mg、収率 85% で得た。

【0393】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.51-1.56 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 3

. 17-3. 23 (m, 2H), 3. 56 (t, J=7. 1Hz, 2H), 3. 86 (s, 3H), 3. 97 (s, 3H), 4. 27 (t, J=5. 9Hz, 2H), 4. 75-4. 82 (m, 1H), 6. 63 (s, 1H), 7. 10 (dd, J=2. 7Hz, 9. 0Hz, 1H), 7. 24 (d, J=3. 7Hz, 1H), 7. 44 (s, 1H), 8. 19 (d, J=9. 0Hz, 1H), 8. 55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 559 ($M^+ + 1$)

【0394】

実施例135 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (500mg), 炭酸カリウム (857mg), 1,3-ジブロモプロパン (0.5ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを451mg、収率71%で得た。N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (70mg)、炭酸カリウム (54mg)、ピペリジン (39ul) をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率50%で得た。

【0395】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0. 98 (t, J=7. 6Hz, 3H), 1. 46 (br, 2H), 1. 54-1. 66 (m, 8H), 2. 15 (

br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.55 (br, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

【0396】

実施例 136: N-[2-クロロ-4-{7-メトキシ-6-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キナゾリニル}オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

(N-{2-クロロ-4-[(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (500 mg)、炭酸カリウム (857 mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.5 ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[6-(2-ブロモエトキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを 451 mg、収率 71% で得た。N-(4-{[6-(2-ブロモエトキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (5.0 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、N-メチルピペラジン (50 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 20 mg、収率 44% で得た。

【0397】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.98 (t, $J=7.3$ H

z, 3 H), 1. 5 6 - 1. 6 5 (m, 2 H), 1. 7 7 (b r, 4 H), 2. 3 1 (s, 3 H), 2. 5 3 (b r, 2 H), 2. 7 1 (b r, 2 H), 2. 9 7 (t, J = 6. 1 H z, 3 H), 3. 2 4 - 3. 2 9 (m, 2 H), 4. 0 4 (s, 3 H), 4. 3 2 (t, J = 6. 1 H z, 2 H), 4. 8 3 (b r, 1 H), 6. 6 9 (s, 1 H), 7. 1 6 (d d, J = 2. 7 H z, 9. 0 H z, 1 H), 7. 3 0 (s, 1 H), 7. 3 1 (s, 1 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 8. 2 5 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m / z) : 5 2 9 (M⁺ + 1)

【 0 3 9 8 】

実施例 1 3 7 : N - [2 - クロロ - 4 - ({ 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチルピペラジノ) プロポキシ] - 4 - キナゾリニル } オキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア

(N - { 2 - クロロ - 4 - [(6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル } - N' - プロピルウレア (5 0 0 m g)、炭酸カリウム (8 5 7 m g)、1, 3 - ジブロモプロパン (0. 5 m l) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 m l) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム / 2 - プロパノール (4 / 1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N - (4 - { [6 - (3 - ブロモプロポキシ) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] オキシ } - 2 - クロロフェニル } - N' - プロピルウレアを 4 5 1 m g、収率 7 1 % で得た。N - (4 - { [6 - (3 - ブロモプロポキシ) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] オキシ } - 2 - クロロフェニル } - N' - プロピルウレア (5 0 m g)、炭酸カリウム (4 0 m g)、N - メチルピペラジン (5 0 μ l) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 m l) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム / メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 2 0 m g、収率 4 4 % で得た。

【0399】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.98 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.71 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (br, 2H), 2.71 (br, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 543 ($M^+ + 1$)

【0400】

実施例138 : N-(2-クロロ-4-[7-メトキシ-6-(2-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (41mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し120℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を54mg、収率55%で得た。

【0401】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.51-1.58 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.69 (br, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.15 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.55-8.57 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 494 ($M^+ + 1$)

【0402】

実施例 139 : N-(2-クロロ-4-[7-メトキシ-6-(3-モルホリノ
プロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[6-(3-プロポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリ
ニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、54mg)、炭酸
カリウム (138mg)、モルホリン (0.017ml) を N,N-ジメチルホルムアミド
(1ml) に溶解し 120℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホル
ム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し
、減圧下溶媒を留去して得られた残さを酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を 42
mg、収率 77% で得た。

【0403】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.59 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 4H), 3.20 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.62-3.74 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 530 ($M^+ + 1$)

【0404】

実施例 140 : N-2-クロロ-4-[(6-3-(2-ヒドロキシエチル)(
メチル)アミノ)プロポキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]フェニ
ル-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[6-(3-ブロモプロポキシ)-7-メトキシ-4-キ
ナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、51mg)、炭酸カリウム (68mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (15mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物

に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を25mg、収率48%で得た。

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.60 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 5.06 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.21 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H)

【0406】

実施例 141 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表題の化合物を81mg、収率82%で得た。

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (

s, 1H), 7.08 (dd, J=2.9 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J=2.0 Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

【0408】

実施例 142 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 70mg、収率 71% で得た。

【0409】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, J=7.3 Hz, 12.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.82-4.90 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

【0410】

実施例 143 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 71mg、収率 71% で得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.86-4.92 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J=4.7\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 493 ($M^+ + 1$)

【0412】

実施例 144 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、100mg)、炭酸カリウム (172mg)、1,2-ジブromoエタン (0.086ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N-(4-

{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア)を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.17ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率54%で得た。

【0413】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.57 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.88 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.68 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.98 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 6.41 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (br, 1H), 7.03 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 515 ($M^+ + 1$)

【0414】

実施例 145 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (59mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し120℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム-メタノールで展開した

HPLCにて精製し、表題の化合物を92mg、収率92%で得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.52 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.81 (br, 1H), 4.93 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 497 ($M^+ + 1$)

【0416】

実施例146 : N-[2-クロロ-4-(7-[2-(1H-1-イミダゾリル)エトキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(1H-1-イミダゾリル)エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (59mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し120℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム-メタノールで展開したHPLCにて精製し、表題の化合物を81mg、収率82%で得た。

【0417】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.17 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

), 4.88-4.94 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 ($M^+ + 1$)

【0418】

実施例 147 : N-(2-クロロ-4-[7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、3-ブロモ-1-プロパノール (0.027ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を94mg、収率100%で得た。

【0419】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 3.21 (dd, J=7.1 Hz, 12.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.31 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 6.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.03 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

【0420】

実施例 148 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピル

ウレア

原料 (N-(4-{[(7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 54mg、収率 100% で得た。

【0421】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.49-1.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.35-2.70 (m, 2H), 2.90 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 2H), 3.21 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 528 ($M^+ + 1$)

【0422】

実施例 149: N-(2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-ブロモエタノール (0.021ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 80mg、収率 90% で得た。

【0423】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (t, $J=4.4\text{ Hz}$, 2H), 4.28 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H)

【0424】

実施例 150 : N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、50mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(メチルアミノ) エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を53mg、収率106%で得た。

【0425】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.26 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.7Hz, 2H), 3.64 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s,

1 H), 8. 2 4 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 8. 4 7 (d, J = 5. 1 H z, 1 H)

質量分析値 (E S I - M S, m / z) : 5 0 3 ($M^+ + 1$)

【 0 4 2 6 】

実施例 1 5 1 : N - (2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 4 - キノリル] オキシフェニル) - N' - プロピルウレア

原料 (N - (4 - { [7 - (3 - ブロモプロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] オキシ } - 2 - クロロフェニル) - N' - プロピルウレア、52 m g) , 炭酸カリウム (138 m g) 、モルホリン (0.044 m l) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 m l) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム - プロパノール (3 / 1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 23 m g 、収率 44 % で得た。

【 0 4 2 7 】

^1H -NMR (CDCl₃, 4 0 0 M H z) : δ 0. 9 2 (t, J = 7. 6 H z, 3 H), 1. 4 9 - 1. 6 0 (m, 2 H), 2. 0 2 - 2. 1 1 (m, 2 H), 2. 4 0 - 2. 4 7 (m, 4 H), 2. 5 2 (t, J = 7. 1 H z, 2 H), 3. 2 1 (dd, J = 7. 1 H z, 1 2. 9 H z, 2 H), 3. 6 2 - 3. 6 9 (m, 4 H), 3. 9 5 (s, 3 H), 4. 2 0 (t, J = 6. 6 H z, 2 H), 4. 7 0 - 4. 7 8 (m, 1 H), 6. 4 1 (d, J = 5. 1 H z, 1 H), 6. 6 4 (s, 1 H), 7. 0 4 (dd, J = 2. 7 H z, 9. 0 H z, 1 H), 7. 1 5 (d, J = 2. 7 H z, 1 H), 7. 3 7 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 8. 2 0 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 8. 4 2 (d, J = 5. 4 H z, 1 H)

【 0 4 2 8 】

実施例 1 5 2 : N - [2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチルピペラジノ) プロポキシ] - 4 - キノリルオキシ) フェニル] - N' - プロピルウレア

原料 (N - (4 - { [7 - (3 - ブロモプロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キ

ノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、52mg)、炭酸カリウム(138mg)、1-メチルピペラジン(0.055ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を41mg、収率76%で得た。

【0429】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.64 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.30-2.56 (m, 8H), 2.52 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.20 (dd, $J=7.1\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.19 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.83-4.92 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.9\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 542 (M^++1)

【0430】

実施例 153: N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

トリアゾール(0.41ml)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.79ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液(1ml)をアセトン(10ml)に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体(327mg)を得た。

原料(N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム(138

mg)、前述の中間体(43mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を54mg、収率52%で得た。

【0431】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 3.26 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 13.2Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.15 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.69 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 511 ($M^+ + 1$)

【0432】

実施例 154: N-[2-クロロ-4-(7-[3-(1H-1-イミダゾリル)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

イミダゾール(680mg)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.79ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液(1ml)をアセトン(10ml)に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体(1-(3-クロロプロピル)-1H-イミダゾール、525mg)を得た。

原料(N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム(13

8mg)、前述の中間体(42mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を23mg、収率23%で得た。

【0433】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 3.20 (dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.21 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 6.39 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.22 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

【0434】

実施例 155: N- {2-クロロ-4-[(7-2-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N' -プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、50mg)、炭酸カリウム(138mg)、1-メチルピペラジン(0.055ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を46mg、収率92%で得た。

【0435】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.74 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.04 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H)

, 3.60 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.17 (t, J=5.0 Hz, 2H), 6.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

【0436】

実施例156: N-2-クロロ-4-[(7-3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、52mg)、炭酸カリウム (138mg)、ジエタノールアミン (53mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を41mg、収率82%で得た。

【0437】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.63 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.69 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.19 (dd, J=7.1 Hz, 13.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.32 (t, J=5.9 Hz, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 6.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (dd, J=2.9 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 547 ($\text{M}^+ + 1$)

【0438】

実施例 157 : N-2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブromoプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、52mg), 炭酸カリウム (138mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 51mg、収率98%で得た。

【0439】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.45-1.59 (m, 2H), 2.05 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.51 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.20 (dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.57 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 5.00-5.08 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.426 (s, 1H), 7.433 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 517 ($M^+ + 1$)

【0440】

実施例 158 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

トリアゾール (0.41ml)、1-ブromo-4-クロロブタン (0.93ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10mg)、および 3M 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を

アセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (1-(4-クロロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール、314mg) を得た。

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、前述の中間体 (48mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を42mg、収率40%で得た。

【0441】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 3.26 (dd, $J=6.6\text{ Hz}$, 13.2Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.55 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 525 ($M^+ + 1$)

【0442】

実施例 159 : N-2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンチル]オキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル-N'-プロピルウレア

トリアゾール (0.41ml)、1-ブロモ-5-クロロペンタン (1.0ml)、ヨウ化

テトラブチルアンモニウム (10mg)、および 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (1-(5-クロロペンチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール、390mg) を得た。

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、前述の中間体 (51mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 33mg、収率 31% で得た。

【0443】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.92 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 4H), 3.21 (dd, $J=6.6\text{ Hz}$, 13.2Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 4.38 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M^+ + 1$)

【0444】

実施例 160 : N-[2-クロロ-4-(7-[4-(1H-1-イミダゾリル)ブトキシ]-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

イミダゾール (680mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン (0.93ml)、ヨウ化テ

トラブチルアンモニウム (10mg)、および 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - イミダゾール、756mg) を得た。

原料 (N - {2 - クロロ - 4 - [(7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ]フェニル} - N' - プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、および前述の中間体 (48mg) を N,N - ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム - プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 29mg、収率 28% で得た。

【0445】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.96 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, 12.7Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.20 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 5.08-5.16 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.9\text{Hz}$, 9.3Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

【0446】

実施例 161 : N - (2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (4 - ピリジルメトキシ) - 4 - キナゾリニル] オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N' - {2 - クロロ - 4 - [(7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キ

ナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレ
ア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (4
1mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌し
た。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した
。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを
エーテルで洗浄し、表題の化合物を50mg、収率52%で得た。

【0447】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.09-8.18 (m, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

【0448】

実施例162: N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノ
エトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオ
ロフェニル) ウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キ
ナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレ
ア、100mg), 炭酸カリウム (857mg)、1,2-ジブromoエタン (0.085ml)
をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応
混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層
を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテル
で洗浄し、中間体 (N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ
-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2, 4-ジフ
ルオロフェニル) ウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリ
ン (0.05ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪
拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出し

た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を57mg、収率46%で得た。

【0449】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.54-2.63 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 2H), 6.77-6.88 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.257 (s, 1H), 7.264 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.22 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 586 ($M^+ + 1$)

【0450】

実施例 163 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、59mg), 炭酸カリウム (857mg)、モルホリン (0.043ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を53mg、収率89%で得た。

【0451】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.43-2.57 (m, 4H), 2.56 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.75 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.28 (s, 1H),

7. 29 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7. 33 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 8. 26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8. 61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 600 ($M^+ + 1$)

【0452】

実施例 164: N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、59mg), 炭酸カリウム (138mg), 1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を58mg、収率95%で得た。

【0453】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2. 01-2. 12 (m, 2H), 2. 23 (s, 3H), 2. 23-2. 80 (m, 8H), 2. 51 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3. 97 (s, 3H), 4. 20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 6. 73-6. 87 (m, 2H), 7. 13 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7. 24 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 44 (s, 1H), 7. 91-8. 00 (m, 2H), 8. 21 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8. 56 (s, 1H)

【0454】

実施例 165: N-(2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、59mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(メトルアミノ)エ

タノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 58mg、収率 100% で得た。

【0455】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.57 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H), 8.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 588 ($M^+ + 1$)

【0456】

実施例 166 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 48mg、収率 93% で得た。

【0457】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 2.40-2.75 (m, 8H), 2.95 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=5.1$

Hz, 1H), 6.85-6.96 (m, 3H), 7.12 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1 Hz, 1H)

【0458】

実施例 167: N-2-クロロ-4-[(7-2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]エトキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、50mg), 炭酸カリウム (138mg)、2-(メチルアミノ) エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を48mg、収率97%で得た。

【0459】

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.44 (s, 3H), 2.71 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J=5.6 Hz, 4H), 3.66 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 6.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.80-6.93 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H)

【0460】

実施例 168: N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.044ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を32mg、収率64%で得た。

【0461】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.43-2.51 (m, 4H), 2.56 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.74 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 8.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

【0462】

実施例 169 : N-(2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (55mg)、炭酸カリウム (31mg)、3-ピコリルクロリド塩酸塩 (22mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、80度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を30mg、収率48%で得た

【0463】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 5.31 (

s, 2H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H)

【0464】

実施例 170: N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (55mg)、炭酸カリウム (31mg)、2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルホナート (36mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、80度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を46mg、収率72%で得た。

【0465】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.53 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.95 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H)

【0466】

実施例 171: N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

N-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-プロピルウレア (100 mg)、炭酸カリウム (138 mg)、1,3-ジブromopropan (56 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-[7-(3-ブromoproポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ-2-メトキシフェニル)-N'-プロピルウレアを 53 mg、収率 41% で得た。N-(4-{[6-(3-ブromoproポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (50 mg)、炭酸カリウム (60 mg)、N-メチルピペラジン (100 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し室温で 16 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 22 mg、収率 42% で得た。

[0467]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.56-1.60 (m, 2H), 2.14 (br, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.58 (br, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 3.74 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.62-4.64 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 526 ($M^+ + 1$)

【0 4 6 8】

実施例 1 7 2 : N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (2-メトキシ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キナゾリニル] オキシフェニル) ウレア

N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' -4- [(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-メトキシフェニルウレア (3 7 5 mg)、炭酸カリウム (4 4 2 mg)、1, 3-ジブロモプロパン (2 4 2 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した得られた残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N- {4- [7- (3-ブロモプロポキシ) -6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ-2-メトキシフェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレアを2 1 0 mg、収率4 5 %で得た。N- (4- { [6- (3-ブロモプロポキシ) -7-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} -2-クロロフェニル} -N' -プロピルウレア (1 3 0 mg)、トリエチルアミン (0. 5 ml)、モルホリン (0. 5 ml) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で1 8時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を8 1 mg、収率6 2 %で得た。

【0 4 6 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1. 9 7-2. 0 0 (m, 2 H), 2. 3 9 (br, 4 H), 2. 4 9-2. 5 1 (m, 2 H), 3. 5 8-3. 6 0 (m, 4 H), 3. 8 8 (s, 3 H), 3. 9 8 (s, 3 H), 4. 2 5 (t, $J=6. 3 \text{ Hz}$, 2 H), 4. 2 7-4. 3 1 (m, 2 H), 4. 6 2-4. 6 4 (m, 1 H), 6. 8 4 (dd, $J=2. 7 \text{ Hz}$, $8. 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 0 3-7. 0 7 (m, 2 H), 7. 2 8-7. 3 4 (m, 1 H), 7. 3 8 (s, 1 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 8. 1 1-8. 1 7 (m, 2 H),

8.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 596 ($M^+ + 1$)

【0470】

実施例 173 : N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリ
ノプロポキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-プロピルウレア、80mg), 炭酸カリウム (138mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.10ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74mg、収率71%で得た。

【0471】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.55 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.23 (dd, $J=6.1\text{Hz}$, 12.9Hz , 2H), 3.67-3.72 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

【0472】

実施例 174 : N-(2-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジル

メトキシ)-4-キノリル]オキシフェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (48mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 65mg、収率 67% で得た。

【0473】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H)

【0474】

実施例 175 : N-エチル-N'-(4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ-2, 5-ジメチルフェニル)ウレア

原料 (N-エチル-N'-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}ウレア、76mg)、炭酸カリウム (138mg)、1,2-ジブromoエタン (0.085ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N-{4-[[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}-N'-エチルウレア) を得た。中間体、炭酸カリ

ウム (138mg)、モルホリン (0.044ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 72mg、収率 73% で得た。

【0475】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.10 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 4H), 2.88 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.73-4.82 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.23 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

【0476】

実施例 176 : N-[4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)-2,5-ジメチルフェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.10ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、中間体 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-プロピルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を33mg、収率31%で得た。

【0477】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.33-2.70 (m, 10H), 3.21 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 13.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.64-4.76 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.27 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 536 ($M^+ + 1$)

【0478】

実施例 177 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-(6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリルオキシ)-2, 5-ジメチルフェニル]ウレア

原料 (N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}ウレア、93mg), 炭酸カリウム (138mg)、2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (52mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 33mg、収率 30% で得た。

【0479】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.51 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.93 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.28 (d

, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.75-6.88 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1.5.1 Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H)

【0480】

実施例 178: N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) - N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 1,2-ジブプロモエタン (0.085ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' - (4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル) - N, N-ジメチルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.043ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 72mg、収率 72% で得た。

【0481】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.58-2.66 (m, 4H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.29-4.37 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 502 ($M^+ + 1$)

【0482】

実施例 179 : N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリ
ノブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) -N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キ
ナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジメチルウレア、80mg), 炭酸カリ
ウム (138mg)、1,4-ジブロモブタン (0.12ml) を N,N-ジメチルホルム
アミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロ
ロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで
乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N'
- (4- {[7-(4-ブロモブトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オ
キシ} -2-クロロフェニル) -N, N-ジメチルウレア) を得た。中間体、炭
酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.043ml) を N,N-ジメチルホルムアミド
(1ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム
-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLC
により精製し、表題の化合物を47mg、収率44%で得た。

【0483】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.67-1.77 (m, 2H),
1.93-2.03 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 4H), 3.67
(s, 6H), 3.64-3.75 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.
21 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.16 (dd,
 $J=2.7\text{Hz}$, 9.3Hz , 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s,
1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.
36 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)

【0484】

実施例 180 : N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジル
メトキシ)-4-キナゾリニル]オキシフェニル) -N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キ
ナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジメチルウレア、50mg), 炭酸カリ
ウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (49mg) を N,N-ジメチル

ホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37mg、収率60%で得た。

【0485】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.07 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 480 ($M^+ + 1$)

【0486】

実施例 181 : メチル 2-[4-(3-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノフェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシアセター
上

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N , N -ジメチルウレア、50mg), 炭酸カリウム (138mg)、ブromo酢酸エチル (49mg) を N , N -ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37mg、収率60%で得た。

【0487】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.07 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

【0488】

実施例 182 : N' - [2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニルオキシ)フェニル]-N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア、400mg), 炭酸カリウム (966mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.51ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' - (4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル) - N, N-ジメチルウレア) を 398mg、収率78%で得た。中間体 (51mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 46mg、収率85%で得た。

【0489】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 10H), 3.07 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 529 ($M^+ + 1$)

【0490】

実施例 183 : N' - 2-クロロ-4-[(7-3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル-N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア、400mg), 炭酸カリウム (966mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.51ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' - (4 - {[7 - (3-ブロモプロポキシ) - 6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ} - 2-クロロフェニル) - N, N-ジメチルウレア) を 398mg、収率78%で得た。中間体 (51mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (0.040ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 49mg、収率97%で得た。

【0491】











$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.01-2.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.52 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.57 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.31 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 504 ($M^+ + 1$)

実施例に記載の化合物の構造は下記に示されるとおりである。










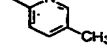
【0492】

【表 1】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
2	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
3	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
4	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
5	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
6	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
7	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
8	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
9	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
10	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	

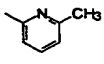
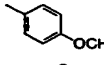
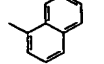
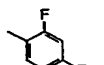
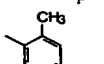
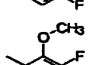
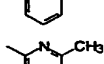
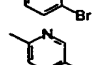
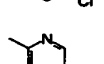
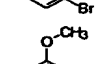
【0 4 9 3】

【表 2】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
11	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
12	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
13	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
14	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
15	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
16	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
17	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
18	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
19	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
20	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	




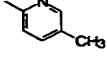
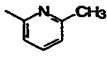
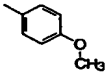




【 0 4 9 4 】

【表 3】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
21	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
22	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
23	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
24	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
25	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
26	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
27	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
28	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
29	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
30	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	










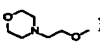

【0 4 9 5】

【表 4】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
31	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
32	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
33	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
34	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
35	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
36	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
37	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
38	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
39	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
40	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	

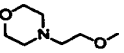

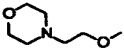

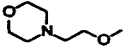







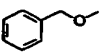

【0 4 9 6】

【表 5】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
41	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
42	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
43	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
44	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
45	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
46	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
47	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
48	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
49	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	Cl	H	Cl	H	H	H	
50	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	F	H	H	H	H	











【0 4 9 7】

【表 6】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
51	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
52	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
53	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
54	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
55	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
56	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
57	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
58	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
59	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
60	CH	CH	H	CH ₃ O		H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	











【0 4 9 8】

【表 7】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
61	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
62	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
63	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
64	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
65	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
66	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
67	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
68	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
69	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
70	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	


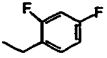







【0 4 9 9】

【表 8】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
71	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
72	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
73	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
74	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
75	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
76	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
77	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
78	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
79	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
80	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	











【0 5 0 0】

【表 9】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
81	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
82	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
83	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
85	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
86	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
87	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
88	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
89	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
90	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	











【0 5 0 1】

【表 1 0】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
91	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
92	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
93	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
94	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
95	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
96	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
97	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
98	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
99	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
100	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	







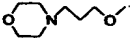



【0 5 0 2】

【表 1 1】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
101	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
102	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
103	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
104	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
105	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
106	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
107	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
108	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
109	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	CH ₂ OCH ₃	H	
110	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	CH ₃ C(=O)-	H	





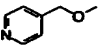



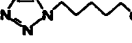

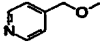



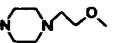





【0 5 0 3】

【表 1 2】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
111	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
112	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
113	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	
114	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
115	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
116	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
117	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
118	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
119	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
120	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	



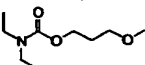

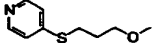

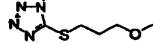

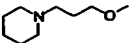

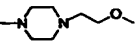

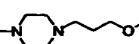







【0 5 0 4】

【表 1 3】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
121	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
122	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
123	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
124	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
125	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
126	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
127	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
128	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
129	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
130	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	







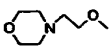





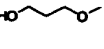

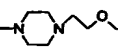



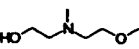

【0505】

【表 1 4】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
131	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
132	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
133	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
134	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
135	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
136	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
137	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
138	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
139	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
140	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	

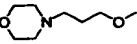

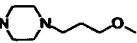

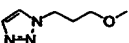

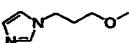

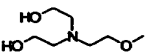

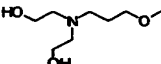

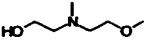

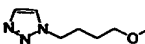

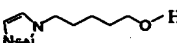

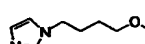

【0506】

【表 1 5】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
141	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
142	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
143	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
144	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
145	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
146	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
147	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
148	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
149	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
150	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

【0 5 0 7】

【表 1 6】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
151	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
152	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
153	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
154	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
155	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
156	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
157	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
158	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
159	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
160	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

【0 5 0 8】

【表 1 7】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
161	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
162	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
163	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
164	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
165	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
166	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
167	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
168	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
169	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
170	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	


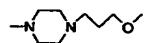
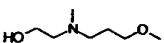
【0 5 0 9】

【表 1 8】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
171	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
172	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
173	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
174	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
175	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
176	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
177	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
178	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
179	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
180	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃

【0510】

【表 1 9】

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
181	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
182	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
183	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃

【0511】

薬理試験例 1 : VEGF 刺激による血管内皮細胞内の MAPK の活性化に対する阻害能の測定

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（クロネティクス社より購入）は 5 % 炭酸ガスインキュベーター内において EGM-2 培地（クロネティクス社より購入）で 50 ~ 70 % コンフルエントとなるまで培養し、同培地で 96 ウェル平底プレートに各ウェル 1.5 × 10⁵ 個で播種した。37℃ で 1 晩培養した後、培地を 0.5 % ウシ胎仔血清を含む EBM-2 培地（クロネティクス社より購入）に交換し 24 時間培養した。ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して 37℃ で更に 1 時間培養した。ヒト組み換え型血管内皮増殖因子（以下、VEGF と略す）を最終濃度が 50 ng/ml となるように添加し、37℃ で 8 分間、細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）で洗浄した後、可溶化緩衝液（1 % Triton X100、2 mM オルトバナジル酸ナトリウム、1 mM エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水（pH 7.4））を 10 μl 添加した。4℃ で 1 時間振蕩して細胞を可溶化し、その溶液に 1 % ラウリル硫酸ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液 2 μl を PVDF フィルターにドットブロットすることで吸着させ、このフィルターについて抗チロシンリン酸化 MAPK 抗体（第一化学薬品株式会社より購入）を用いたイムノブロッティングを行った。

【0512】

リン酸化された MAPK 量をデンストメーターで定量し、被験物質非存在下での VEGF 添加によるリン酸化 MAPK 量を 100 %、被験物質および VEGF

非存在下でのリン酸化MAPK量を0%として、被験物質存在下でのリン酸化MAPK率を求めた。このリン酸化MAPK率によりMAPKの活性化を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度（IC₅₀）を算出した。

【0513】

結果は表1に示すとおりであった。

【表20】

表1

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
1	1.8	45	2.0	85	0.7	140	36.0
4	2.1	46	4.3	86	0.6	141	14.0
5	2.9	47	4.0	87	58.0	142	2.6
7	5.2	48	0.5	89	45.0	143	3.5
8	11.0	49	4.3	90	42.0	144	1.6
9	5.1	50	0.5	92	46.0	145	0.8
10	7.8	52	4.4	93	14.0	146	1.0
11	15.0	53	5.9	94	1.8	147	1.0
13	2.2	54	0.5	95	2.7	148	15.0
14	0.7	55	2.8	96	<1	149	1.6
16	2.9	56	5.1	97	518.0	150	1.8
17	11.0	57	6.5	98	450.0	151	0.5
18	0.6	58	5.1	99	8.8	152	0.8
19	0.6	59	5.8	100	5.2	153	1.5
20	8.5	62	16.0	102	150.0	154	1.5
21	3.4	63	70.0	103	53.0	155	2.1
22	0.4	64	42.0	104	5.3	156	0.8
23	5.4	65	36.0	105	2.3	157	0.4
24	0.6	66	21.0	106	<1	158	1.6
25	3.9	67	345.0	107	10.2	159	1.9
26	5.3	68	45.0	119	3.6	160	0.9
28	4.0	69	67.0	120	3.9	161	3.9
29	4.4	70	6.8	121	12.5	162	1.0
30	1.7	71	750.0	122	5.8	163	1.4
31	2.5	72	3.9	123	8.9	164	0.9
32	7.3	73	<2	124	1.9	165	0.6
33	3.5	74	6.0	125	2.6	166	2.2
34	4.2	75	1.2	127	1.1	167	2.1
35	3.7	76	8.0	133	8.3	168	4.0
36	3.3	77	71.0	134	5.0	169	3.7
37	2.3	78	4.1	135	1.0	170	1.1
40	12.0	79	30.0	136	160.0	176	4.7
41	4.9	80	13.0	137	24.0	177	3.7
42	5.9	82	3.8	138	40.0	178	2.3
43	3.8	83	>1000	139	15.0		

【0514】

薬理試験例2：核形態試験

A375ヒトメラノーマ細胞（財団法人癌研究会より入手） 2×10^4 個をカルチャースライド（Falcon製）上に播種し、 37°C で培養した。5時間後、被験物質を $10 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ となるように添加し、さらに48時間培養を継続した。細胞を固定後、リボヌクレアーゼ（ $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）を含む $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ ヨウ化プロピジウム溶液を加え核を染色した。染色された核を蛍光顕微鏡で観察し、核形態の異常の有無を解析した。被験物質の核形態変化は $1 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には（2+）、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には（+）とした。また、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められない場合には（-）とした。結果は表2に示すとおりであった。

【0515】

【表21】

表2

化合物番号	形態変化	化合物番号	形態変化
13	(-)	37	(-)
14	(-)	38	(-)
15	(-)	39	(-)
16	(-)	40	(-)
17	(-)	41	(-)
18	(-)	42	(-)
20	(-)	43	(-)
21	(-)	44	(-)
22	(-)	45	(-)
24	(-)	46	(-)
25	(-)	47	(-)
26	(-)	48	(-)
28	(-)	49	(-)
29	(-)	52	(-)
30	(-)	53	(-)
31	(-)	55	(-)
32	(-)	58	(-)
33	(-)	59	(-)
34	(-)	60	(-)
35	(-)	61	(-)
36	(-)	62	(-)

【0516】

薬理試験例3：ヒトグリオーマ細胞（GL07）に対する抗腫瘍効果

ヒトグリオーマ細胞GL07（実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が

均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、 20 mg/kg となるように被験化合物を、対照群には媒体を 9 日間毎日、1 日 1 回経口投与あるいは腹腔内投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の x 日目の腫瘍体積を C_x 、被験化合物投与群の腫瘍体積を T_x とし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR) $= (1 - T_x / C_x) \times 100$ を求めた。

【0517】

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率の結果を表 3 に示す。

【表 2 2】

表 3

実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)	実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)	実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)
4	経口	61	101	経口	44	145	経口	57
5	経口	59	102	経口	24	146	経口	48
9	腹腔内	59	103	経口	23	147	経口	34
13	腹腔内	52	104	経口	22	148	経口	54
14	腹腔内	81	105	経口	20	149	経口	47
16	腹腔内	77	107	経口	49	150	経口	22
17	腹腔内	85	109	経口	71	151	経口	44
18	経口	57	110	経口	26	152	経口	44
24	経口	63	111	経口	78	153	経口	53
25	腹腔内	68	112	経口	81	154	経口	34
28	腹腔内	84	113	経口	61	155	経口	29
29	経口	64	114	経口	60	156	経口	24
37	腹腔内	70	115	経口	74	157	経口	44
48	腹腔内	90	116	経口	83	158	経口	39
50	経口	59	119	経口	40	159	経口	40
51	経口	65	120	経口	30	160	経口	43
54	経口	59	121	経口	22	161	経口	39
62	経口	78	122	経口	21	162	経口	40
64	経口	37	123	経口	31	163	経口	52
66	経口	26	124	経口	27	164	経口	55
67	経口	30	125	経口	30	165	経口	44
68	経口	57	126	経口	52	166	経口	27
69	経口	26	127	経口	25	167	経口	28
71	経口	67	128	経口	21	168	経口	42
73	経口	34	129	経口	25	169	経口	55
74	経口	28	130	経口	32	170	経口	64
77	経口	26	131	経口	31	171	経口	13
78	経口	21	132	経口	24	172	経口	42
79	経口	28	133	経口	20	173	経口	21
80	経口	52	134	経口	29	174	経口	19
82	経口	27	135	経口	62	175	経口	17
83	経口	31	136	経口	23	176	経口	22
85	経口	26	137	経口	20	177	経口	35
89	経口	40	138	経口	21	178	経口	28
93	経口	29	139	経口	27	179	経口	33
94	経口	29	140	経口	21	180	経口	45
97	経口	48	141	経口	28	181	経口	21
98	経口	38	142	経口	48	182	経口	31
99	経口	33	143	経口	53	183	経口	22
100	経口	36	144	経口	56			

TGIR (%) = 腫瘍増殖抑制率 (%)

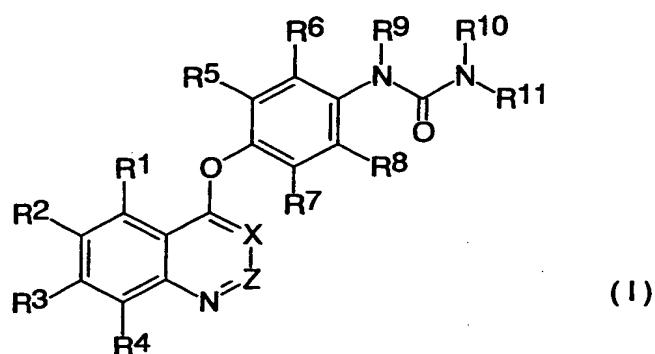
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態変化を生じさせない化合物の提供。

【解決手段】 式 (I) の化合物並びにその薬学上許容される塩および溶媒和物

【化 1】



(XおよびZはCHまたはNを表し、 R^{1-3} はH、置換アルコキシ、非置換アルコキシ等を表し、 R^4 はHを表し、 R^{5-8} はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ニトロまたはアミノを表すが、 R^{5-8} が総てHを表すことはなく、 R^9 および R^{10} はH、アルキル、アルキルカルボニルを表し、 R^{11} はアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキルを表す)

【選択図】 なし

特平 11-253624

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第253624号
受付番号	59900871626
書類名	特許願
担当官	宇留間 久雄 7277
作成日	平成11年 9月13日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000253503

【住所又は居所】

東京都中央区新川二丁目10番1号

【氏名又は名称】

麒麟麦酒株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100064285

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 協
和特許法律事務所内

【氏名又は名称】

佐藤 一雄

【選任した代理人】

【識別番号】

100067079

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 協
和特許法律事務所内

【氏名又は名称】

小野寺 捷洋

【選任した代理人】

【識別番号】

100091487

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 協和特許
法律事務所

【氏名又は名称】

中村 行孝

【選任した代理人】

【識別番号】

100107342

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号 協和特許
法律事務所

【氏名又は名称】

横田 修孝

次頁無

特平 11-253624

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000253503]

1. 変更年月日	1995年 6月14日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区新川二丁目10番1号
氏 名	麒麟麦酒株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)